Aus der Abteilung für experimentelle Endokrinologie
Direktor: Professor Dr. P. Göbel
der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen

Partialfunktionen der Hypophyse bei vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren vor und nach Operation unter besonderer Berücksichtigung des TRH-Tests

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Robert Peters
aus Kaisersesch / Eifel

1978

Aus der Abteilung für experimentelle Endokrinologie
Direktor: Professor Dr. P. Göbel
der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen

Partialfunktionen der Hypophyse bei vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren vor und nach Operation unter besonderer Berücksichtigung des TRH-Tests

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Robert Peters
aus Kaisersesch / Eifel

1978

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Professor Dr. P. Göbel

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOFORTDRUCK H. G. VOGLER TÜBINGEN

Herrn Professor Dr. P. Göbel möchte ich herzlich für die Themenstellung sowie seine großzügige und geduldige Hilfsbereitschaft danken.

Außerdem gilt mein Dank Frau Prof. Dr. Aulhorn, Direktorin der Abt. Augenheilkunde III der Universitätsaugenklinik, für ihre Hinweise zur Auswertung der perimetrischen Befunde sowie Herrn Prof. Dr. Vogt, Leiter der Abteilung Neuroradiologie und Herrn Oberarzt Dr. Stöter aus der Neurologischen Universitätsklinik für die Unterstützung bei der Auswertung der Röntgenbefunde.

meinen Eltern

Verzeichnis der Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ASR	Achillessehnenreflex
Cho.	Cholesterin
LH	Luteinisierendes-Hormon
LH-RH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
RIA	Radioimmunoassay
Trigl.	Triglyzeride
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreotropin
T_3	Trijodthyronin
T_4	Thyroxin

Inhaltsübersicht

A. Einleitung

		Seite
1.	Pathophysiologie und Klinik der Hypophysentumoren	1
2.	Das Thyreotropin- freisetzende Hormon (TRH)	4
2.1.	Physiologie	5
2.2.	TRH und TSH im Regelkreis	6
2.3.	Bedeutung des TRH für die klinische Medizin	7
2.3.1.	Substitution mit TRH bei hypothalamisch bedingter Hypothyreose	9
2.3.2.	Bedeutung für die Psychiatrie, antidepressive Wirkung	9
2.4.	Prinzip der radioimmunologischen Messung	9

B. Methode

3.	Durchführung des TRH - Tests	12
3.1.	Radioimmunoassay des TSH	12
3.2.	Patienten	18
3.3.	Andere Untersuchungen	19
3.4.	Normalwerte	19
4.	Patientengut	
4.1.	Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren	21
4.2.	Vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchte Patienten	30

4.3. Nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchte Patienten 38

C. Ergebnisse

5. Patientengut
5.1. Länge der Anamnese 51
5.2. Erste Symptome 51
5.3. Befunde der Perimetrie 53
6. Auswertung der TRH-Tests
6.1. Der TRH-Test bei Patienten mit nicht behandelten vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren 53
6.2. Der TRH-Test bei Patienten vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms 57
6.3. Der TRH-Test nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms 60
7. Tabellarische Übersicht der Hormonspiegel, Sellagröße und Befunde der Perimetrie 63
7.1. Prozentuale Angabe der endokrinen Funktionsminderung, Sellavergrößerung und Index der Gesichtsfeldausfälle 69
7.2. Untersuchung der Zusammenhänge zwischen endokriner Funktionsminderung, Zunahme der Sellagröße und Gesichtsfeldausfällen 73
7.3. Unterschiede der endokrinen Gesamtfunktionsminderung zwischen den einzelnen Gruppen 74
7.4. Häufigkeit der einzelnen Funktionsminderungen 75

D. Diskussion

I Beurteilung des TRH-Tests 77

II Ermittlung der thyreotropen- und adrenocorticotropen Restfunktion 82

III Klassifikation der tumorbedingten Auswiekungen 83

IV Häufigkeit der endokrinrn Funktionsausfälle 84

V Unterschiede zwischen den Gruppen 86

E Zusammenfassung 88

Literaturverzeichnis 90

Einleitung

1. Pathophysiologie und Klinik der Hypophysentumoren

Das klinische Bild der Hypophysentumoren und sellanahen raumfordernden Prozesse bietet eine besonders bunte Symptomatik. Die Patienten kommen wegen einer totalen oder partiellen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz zum Internisten oder Pädiater, bzw. Endokrinologen oder Gynäkologen. Neurologische Ausfälle wie Hirnnervenlähmungen, extrapyramidale Symptome, auch Wesensänderungen mit überwiegender Antriebslosigkeit, die einerseits Ausdruck einer endokrinen Encephalopathie und andererseits durch Frontalhirnschädigungen bedingt sein können, (3, 53, 55) können eine neurologisch-psychiatrische Diagnostik erforderlich machen. Durch die Tumorausdehnung im Bereich des Chiasma-opticum lokal bedingte Druckschädigungen der Sehnerven können verschiedene Formen der Gesichtsfeldausfälle hervorgerufen werden, die nicht selten als erstes Symptom bemerkt werden und den Patienten zum Ophthalmologen führen. Nach Angaben aus der Literatur wird dabei die klassische bitemporale Hemianopsie in etwa 60 % der Fälle beobachtet, andere Gesichtsfelddefekte sind seltener. (33, 37, 52, 61)

Zur Differentialdiagnose der raumfordernden sellanahen Tumoren müssen neben primären und metastatischen Tumoren auch Granulome, entzündliche Prozesse, regressive Veränderungen, Anlageanomalien und Traumen berücksichtigt werden. (54)

Vom klinischen Standpunkt aus teilt man die Hypophysentumoren am zweckmäßigsten nach dem klinischen Bild ein. So wären Geschwülste, bei denen die endokrinen Ausfälle im Vordergrund stehen von Tumoren, die eine endokrine Aktivität im Sinne der Mehrproduktion von HVL-Hormonen ausweisen, zu **trennen.** (36, 47, 54) Die Korrelation des klinischen Bildes zum histologischen Befund ist dabei

nicht so streng wie früher angenommen. Die Ursache einer Akromegalie können beispielsweise eosinophile oder Mischtypadenome und die Ursache eines Cushing-Syndroms basophile oder chromophobe Adenome sein. (32, 37, 55)

In quantitativer Hinsicht ist das Bild des HVL-Ausfalles beim Hypophysen-Tumor von der chronischen HVL-Insuffizienz (Panhypopitnitarismus) häufig verschieden. Bei der größeren Zahl der Fälle von Hypophysentumoren besteht nicht das Vollbild der Simmondschen Krankheit mit sekundärem Hypogonadismus, sekundärer Hypothyreose und sekundärer NNR-Insuffizienz, sondern nur eine partielle HVL-Insuffizienz. (54)
Es findet sich in der Literatur die Angabe, daß bei der chronischen vollständigen oder partiellen HVL-Insuffizienz ein sekundärer Hypogonadismus häufiger als sekundäre NNR-Insuffizienz und sekundäre Hypothyreose auftritt. (2, 7, 25, 47, 59)
Im Einzelfall können partielle Mindersekretion der hypophysären Hormone beliebig kombiniert oder isoliert beobachtet werden. (54)

In der vorliegenden Arbeit werden Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren vorgestellt. Die Bezeichnung «vorwiegend» endokrin inaktiv, berücksichtigt die Tatsache, daß bei 3 dieser Patienten eine erhöhte Prolactinsekretion festgestellt wurde, die übrigen Patienten boten jedoch keine Befunde einer endokrinen Aktivität. Bei 9 Patienten die untersucht wurden, wurde auf Grund der Anamnese, des klinischen Bildes, der Labordaten und Röntgenaufnahmen der Sella turcica ein Hypophysentumor diagnostiziert. 5 Patienten wurden vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersucht und 9 Patienten wurden untersucht, nachdem bei ihnen bereits ein chromophobes Hypophysenadenom operativ entfernt wurde.

Bei diesen Untersuchungen wurden die endokrine Funktion bzw. Restfunktion, Gesichtsfeldausfälle und die Größe der Sella turcica im seitlichen Röntgenbild des Schädels ermittelt.

Es wird in dieser Arbeit über die Anwendung und Brauchbarkeit des TRH-Tests in der Untersuchung der Hypophysenfunktion berichtet, außerdem wird eine Klassifikation der endokrinen Gesamtfunktion unter Berücksichtigung der hypophysären und im Falle der Schilddrüse und Nebennierenrinde auch der peripheren Hormone vorgestellt. Durch eine zusätzliche Klassifizierung der Gesichtsfeldausfälle und der Größenzunahme der Sella turcica, soll untersucht werden, ob es möglich ist, einen Index zu finden, mit dem diese drei, durch einen endokrin inaktiven Hypophysentumor betroffenen Gebiete erfaßt werden.

2. Das Typreotropin - freisetzende Hormon (TRH)

Die Strukturaufklärung des Thyreotropin-Releasing-Hormons (TRH) durch Schally und Guillemin (16, 17, 49-51) und die anschließende Synthese dieses Tripeptids (5, 15) bedeuten eine wesentliche Bereicherung für die Diagnostik der Schilddrüsenfunktion.
Die biologische Eigenschaft des TRH, welches die spezifische Stimulierung von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen bewirkt, klärt nicht nur die Differentialdiagnose zwischen primärer und sekundärer Hypothreose, es wurde auch über den naheliegenden Einsatz des TRH zur Differentialdiagnose zwischen hypophysär und hypothalamisch bedingter sekundärer Hypothyreose berichtet. (10, 19, 41, 44)

Hierdurch beschränkt sich die Anwendungsmöglichkeit des TRH-Tests nicht nur auf die Diagnostik der Schilddrüsenfunktion, sondern es eröffnet einen neuen Weg, die thyreotrope Partialfunktion der Hypophyse direkt zu kontrollieren.

TRH ist ein Polypetid, (Abbildung 1) das aus den 3 Aminosäuren Glutaminsäure, Histidin und Prolin besteht. (5, 15) Die biologische Indentität zwischen dem synthetischen Präparat und den isolierten Hypothalamus-Extrakten scheint gesichert (6). Experimentelle Untersuchungen haben ergeben, daß das synthetische TRH sich weder in seinen chemischen noch physiologischen und biologischen Eigenschaften von natürlichem TRH unterscheidet. (5, 6)
Die Halbwertszeit des radiomarkierten TRH in vivo beträgt etwa vier Minuten, wobei unterstellt werden kann, daß die wahre biologische Halbwertszeit des genuinen Hormons noch kürzer ist. (43)

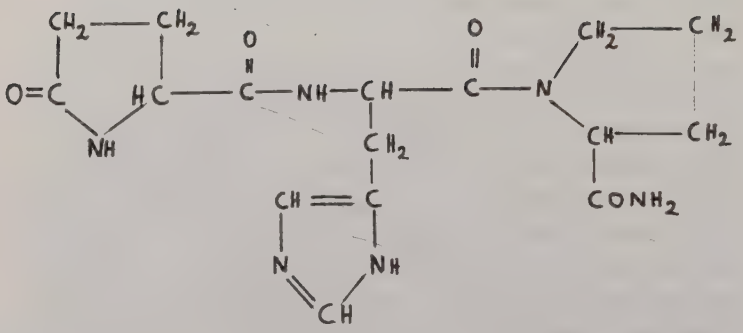

Abb. 1 Strukturformel von synthetischem Threotropin Releasing-Hormon (L-Pyroglutamyl-L-Histidyl-L-Prolin-amid)

2.1. Physiologie

Bildungsort für das Thyreotropin-Releasing-Hormon ist der Hypothalamus.
In den Kernarealen des Hypothalamus werden neben den effektorischen Hormonen Vasopressin und Oxitocin, die sogenannten "Releasing"-Hormone gebildet, welche die Produktion und Ausschüttung der glandotropen Hypophysenvorderlappenhormone regeln. Bisher sind sechs Hormone mit freisetzender Wirkung bekannt: Corticotropinfreisetzendes Hormon, FSH und LH freisetzendes Hormon, Melanotropinfreisetzendes Hormon, Prolaktinfreisetzendes Hormon, Thyreotropinfreisetzendes Hormon; und die Hormone mit hemmender Wirkung: Melanotropinfreisetzung - hemmendes Hormon, Prolaktinfreisetzung - hemmendes Hormon, HGH-freisetzung - hemmendes Hormon. (8, 27, 29, 58)

Der adäquate Reiz für die Produktion und Ausschüttung des TRH ist wahrscheinlich die Aktivität eines thermorezeptiven Areals des Gehirns. (27) Das Hormon wird im Hypothalamus gebildet und gelangt durch Neurotransmitter-Regulation mit der cerebrospinalen Flüssigkeit zum Traktus tubero-infundibularis, wo es an die Gefäße der Eminentia media gelangt. Von dort erreicht es über das portale Gefäßsystem die Hypophyse. (8, 27, 29)

2.2. TSH und TRH im Regelkreis

TRH und TSH sind Glieder in einem Regelkreis. (23, 57) Dieser Regelkreis hat die Aufgabe, die Produktion und Inkretion der beiden Schilddrüsenhormone L-Thyroxin und L-Trijodthyronin auf den Bedarf des Stoffwechsels an diesen Hormonen abzustimmen. (57)

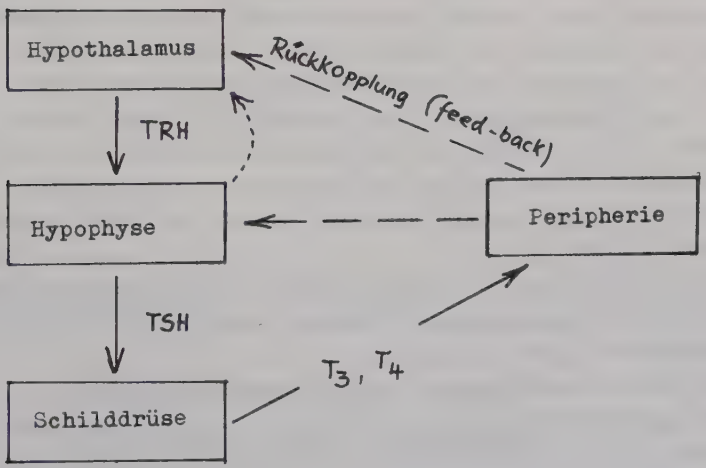

Abb. 2: TRH im Regelkreis

Bei intaktem Regelkreis entspricht die Hormoninkretion der Schilddrüse dem Umsatz an Hormonen im Stoffwechsel. Ist der Stoffwechselbedarf an Schilddrüsenhormon erhöht,

sezerniert der Hypothalamus das TRH, das die Synthese und die Abgabe des TSH im Hypophysenvorderlappen erregt. Das TSH stimuliert seinerseits so lange die Produktion und Inkretion der Schilddrüsenhormone, bis der Stoffwechselbedarf gedeckt ist. Die Hypophyse wird direkt über den Umsatz an Schilddrüsenhormonen informiert. (Feedback Mechanismus) Es scheint auch ein kleiner Regelkreis (Short Loop) zwischen TSH und TRH zu bestehen. (8, 57)

2.3. Bedeutung des TRH für die klinische Medizin

Durch die Zusammenhänge, die sich aus dem Regelkreis ergeben, ist es möglich, durch parenteral verabreichtes TRH, Tests zu entwickeln, die der Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse dienen.
Es haben sich dabei folgende Regeln für die diagnostische Anwendung von TRH bei Schilddrüsenerkrankungen ergeben:
Bei stoffwechselgesunden Probanden bewirkt die intravenöse Injektion von TRH einen dosisabhängigen, radioimmunologisch nachweisbaren TSH-Anstieg im peripheren Blut. Dieser Anstieg ist bereits fünf Minuten nach der Injektion zu beobachten und erreicht in der Mehrzahl der Fälle sein Maximum dreißig Minuten nach der Injektion. (40, 41, 62)
Danach fällt der TSH-Spiegel wieder ab, ist nach 120 Min. jedoch noch etwas erhöht. Nach 24 Stunden sind die Ausgangswerte wieder erreicht.
Da in der Regel das Maximum des TSH-Anstiegs 30 Min. nach TRH-Injektion zu erwarten ist, hat sich die radioimmunologische TSH-Bestimmung vor und 30 Min. nach TRH-Injektion bewährt. (35)
Von den peripheren Schilddrüsenparametern wird Thyroxin (T_4) durch den kurzzeitigen TSH-Anstieg nicht oder nur wenig beeinflußt (23, 44, 45), während Trijodthyronin (T_3)

jedoch kurzfristig und signifikant ansteigt. (3o,44,45) Die radioimmunologische TSH-Bestimmung ist jedoch der Bestimmung peripherer Parameter vorzuziehen. (10,41,44)

Die klinisch manifeste, primäre Hypothyreose oder auch die latente sogenannte "praeklinische" primäre Hypothyreose weist im Vergleich mit Schilddrüsengesunden einen erhöhten Anstieg des TSH-Spiegels nach TRH-Belastung auf. (13,18,35) , während bei der sekundären Hypothyreose kein, oder nur ein geringer Anstieg erfolgt.
Bei allen Zuständen mit Hyperthyreose sind die Ausgangs-TSH-Spiegel erniedrigt und der Anstieg nach TRH-Injektion bleibt aus. (18,35,44)

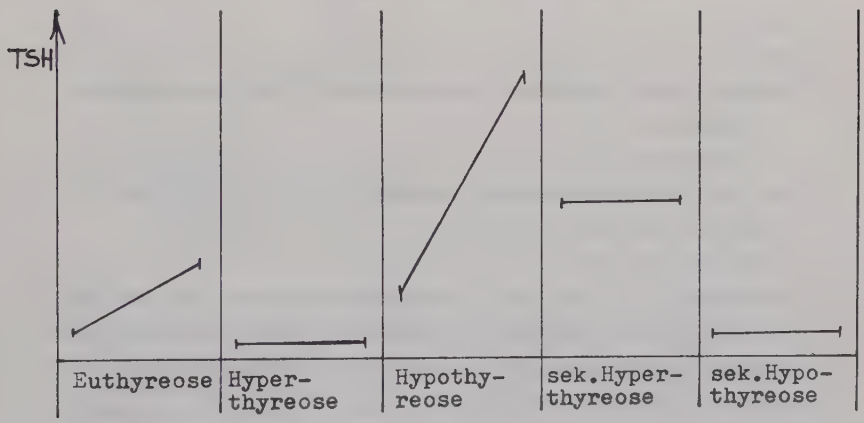

Abb. 3 TSH-Spiegel vor und nach Stimulation mit TRH bei verschiedenen Schilddrüsenfunktionszuständen

2.3.1 Substitution mit TRH bei hypothalamisch bedingter Hypothyreose

Es wird berichtet, daß es eine erfolgreiche Möglichkeit ist, Kranke mit hypothalamisch bedingter Hypothyreose mit dem gut verträglichen synthetischen TRH auch auf Dauer zu substituieren. (1) Die Patienten wurden über eine längere Zeitdauer täglich mit 20 mg TRH per os behandelt, wobei das Hormon ausnahmslos gut vertragen wurde, und sich eine tägliche Dosis von 20 mg als ausreichend erwies, um auch über viele Monate eine gleichbleibend stabile Euthyreose zu unterhalten.

2.3.2 Bedeutung für die Psychiatrie

Neben seiner Wirkung in der Hypophyse hat das TRH einen Nebeneffekt in anderen Arealen des Zentralnervensystems.
In einer Doppelblindstudie kam es bei euthyreoten Patienten mit unipolarer Depression nach TRH-Gabe zu einer objektivierbaren Besserung der depressiven Symptome (42, 44)
Genaueres ist über den Wirkungsmechanismus des TRH als Psychopharmakum noch nicht bekannt, jedoch scheint erst ein Vielfaches der Dosis, die die Hypophyse stimuliert, diese Effekte auszulösen. (42)

2.4 Prinzip der radioimmunologischen Messung

Etwa zur gleichen Zeit mit der Strukturaufklärung und Synthese des TRH wurde u.a. von Odell et al. 38 eine radioimmunologische Bestimmungsmethode für TSH entwickelt.
Laboruntersuchungen mit der Radioimmunoassay-Technik

sind Tests, durch die definierte Serum- oder Urinbestandteile in vitro, also ohne Strahlenbelastung der Patienten, bestimmt werden. Der Radioimmunoassay beruht auf der spezifischen Antigen- Antikörper- Reaktion sowie auf der Möglichkeit, das Antigen in vitro radioaktiv zu markieren, ohne daß es seine spezifischen Antieigenschaften verliert. Im Test konkurrieren dann diese markierte Substanz und die unbekannte Probe um die Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers. Der Radioimmunoassay ist also eine Kombination von Radioisotopentechnik und Immunologie.

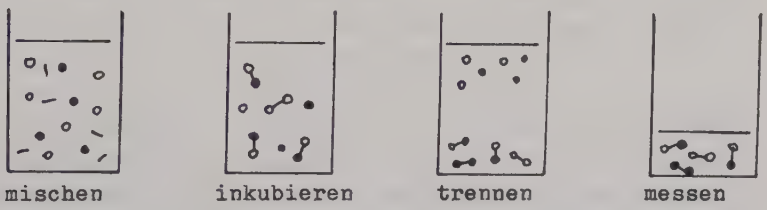

Abb. 4: Prinzip des Radioimmunoassay

Der Test läuft im Prinzip folgendermaßen ab:
Zum Serum oder Urin, wo die zu bestimmende Substanz in unbekannter Menge vorhanden ist, wird eine definierte Menge der radioaktiv markierten Substanz und eine definierte Menge des Antikörpers gegeben. Es bilden sich Antigen - Antikörper-Komplexe, wobei radioaktiv markierte und unmarkierte Substanz um die Bindungsstellen des Antikörpers konkurrieren, bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hat (Prinzip der kompetitiven Bindung).

Für dieses Gleichgewicht gilt:
Je mehr von der zu bestimmenden (unmarkierten) Substanz vorhanden ist, desto weniger radioaktiv markierte Substanz wird vom Antikörper gebunden, d.h. um so mehr radioaktiv markierte Substanz wird frei (ungebunden) bleiben.
Nach Erreichung des Gleichgewichtszustandes wird die am Antikörper gebundene Substanz von der freien, nicht Antikörper- gebundenen abgetrennt.
Die Radioaktivität der gebundenen oder ungebundenen Antigene wird im Zählgerät gemessen. Die Menge der zu bestimmenden Substanz wird über eine Eichkurve ermittelt. Diese erhält man, indem man die Konzentration von Standardlösungen graphisch gegen Werte aufträgt, die zur gemessenen Radioaktivität in Beziehung stehen.

Methode

3. Durchführung des TRH-Tests

Für die radioimmunologische Bestimmung von TSH-Spiegeln mit der Doppelantikörpermethode wurde das Radioimmuntesteck h-TSH-Human-Thyreotropin der Behring-Werke mit Anti-h-TSH-Serum vom Kaninchen (erster Antikörper) und Anti-Kaninchen Gamma-Globulin vom Esel (Immunglobulinfraktion, zweiter Antikörper) verwendet

Die Blutabnahme zur Bestimmung des TSH-Basalwertes (TSH_0) erfolgte beim nüchternen Patienten jeweils morgens um 8 Uhr. Danach erhielten die Patienten 200 ng TRH als schnelle i.V. Injektion. Weitere Blutentnahmen zur Bestimmung des TSH-Anstiegs erfolgten nach 30 und 60 Minuten.
Die Serumproben wurden bis zur Bestimmung bei minus 37°C aufbewahrt.
Nebenwirkungen der TRH-Injektion wurden nicht beobachtet. Auch von anderen Autoren werden außer gelegentlichen flüchtigen Kopfschmerzen, Urindrang oder Übelkeit keine nennenswerten Nebenwirkungen beschrieben. (21, 41, 44)

Zur Ermittlung der TSH-Normalwerte wurden die Testergebnisse von stationären Patienten ohne pathologischen endokrinen Befund und ohne Übergewicht herangezogen.

3.1. Radioimmunoassay des TSH (Doppelantikörpermethode) mit dem Radioimmunbesteck h TSH Human-Thyreotropin der Behring Werke

Die einzelnen Arbeitsschritte dieser radioimmunologischen Bestimmung sind:
a) Inkubation des Reaktionsgemisches bestehend aus:
Hormonstandard oder Patientenserum
radioaktiv markiertes Hormon
erster Antikörper
18 - 24 Stunden bei Raumtemperatur

b) Reaktion der Inkubate mit dem zweiten Antikörper (Immunsorbent); fünf Stunden mischen bei Raumtemperatur.
c) Zentrifugieren, Waschen und erneutes Zentrifugieren des Präzipitats bei Raumtemperatur.
d) Messen der Raioaktivität des Rückstandes im Gammaprobenwechsler.

Arbeitsgang

Phosphatpuffer A
Zunächst wird der Phosphatpuffer A hergestellt, indem die Puffer-Trockenmischung in 400 ml destilliertem Wasser gelöst wird.
Dieser 0,05 m Phosphatpuffer pH 7,5 enthält in je einem Liter:

7,8 g Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat
0,75 g Kaliumhydrogenphosphat
0,5 g Natriumazid
5,0 g Rinderserumalhimin

Phosphatpuffer B
Als zweiter Schritt wird der Phosphatpuffer B hergestellt, indem zu 300 ml Phosphatpuffer A 1,5 ml Tween 20 hinzugegeben wird.

Tracerhormonlösung
Es folgt die Herstellung der Tracerhormonlösung, indem ca. 10 ng, ca. 200 mCi/mg lyophilisiertes h TSH mit 10 ml Phosphatpuffer A gelöst und homogenisiert wird.

Hormon-Standardlösungen
Zum nächsten Schritt, der Hormonstandardlösungen, werden 64 ng h TSH Standard aus Hypophysen mit genau 2,00 ml Phosphatpuffer A gelöst und durch kreisende Bewegung homogenisiert. Von dieser Lösung (Standard S_7 32 ng/ml) werden genau 1,00 ml entnommen, mit 1,00 ml Phosphatpuffer A verdünnt und gemischt (Standard S_6 16 ng/ml). Durch fünf weitere analoge Verdünnungsschritte erhält man die benötigten Standardlösungen.

Tabelle 1: hTSH-Standardlösungen

Standard	Gehalt	hergestellt aus
S_7	32 ng/ml	Inhalt Flasche No.2+2,00ml Puffer A
S_6	16 ng/ml	1,00ml Standard S_7+1,00ml Puffer A
S_5	8 ng/ml	1,00ml Standard S_6+1,00ml Puffer A
S_4	4 ng/ml	1,00ml Standard S_5+1,00ml Puffer A
S_3	2 ng/ml	1,00ml Standard S_4+1,00ml Puffer A
S_2	1 ng/ml	1,00ml Standard S_3+1,00ml Puffer A
S_1	0,5 ng/ml	1,00ml Standard S_2+1,00ml Puffer A

Antikörperlösung

Zur Herstellung der ersten Antikörperlösung wird der lyophilisierte Antikörper mit 10 ml Phosphatpuffer A gelöst.

Immunsorbent-Suspension

Die zeite Antikörperlösung, (Immunsorbent-Suspension) Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin vom Esel (Immuglobulinfraktion) gebunden an aktivierte Cellulose, wird erst unmittelbar vor ihrer Verwendung angesetzt (gegen Ende der 18- bis 24stündigen Inkubation mit dem ersten Antikörper).
Zum Verwendungszeitpunkt wird der zweite Antikörper in 50 ml Phosphatpuffer B suspendiert.

Inkubation

Alle Inkubationsansätze, insbesondere für die Erstellung der Eichkurve, erfolgen dreifach. Dazu werden die hergestellten Lösungen in Reagenzgefäße aus Polystyrol in der Reihenfolge - wie in der Tabelle angegeben - pipettiert, mit Parafilm verschlossen und der Röhrcheninhalt gut gemischt. Anschließend werden die Inkubate bei Raumtemperatur (20-25^{o}C) 18-24 Stunden aufbewahrt.

Tabelle 2: Inkubationsschema

Bezeichnung	Puffer A (µl)	hTST Standard (µl)	Patienten-serum (µl)	Tracer-hormon (µl)	Anti-körper (µl)
Gesamtakt. A	-	-	-	100	-
S_o 0 ng/ml	200	-	-	100	100
S_1 0,5ng/ml	100	100	-	100	100
S_2 1 ng/ml	100	100	-	100	100
S_3 2 ng/ml	100	100	-	100	100
S_4 4 ng/ml	100	100	-	100	100
S_5 8 ng/ml	100	100	-	100	100
S_6 16 ng/ml	100	100	-	100	100
S_7 32 ng/ml	100	100	-	100	100
Patienten-seren					
P_1	100	-		100	100
P_2	100	-		100	100
PN	100	-		100	100

Trennung von antikörpergebundenen und freiem Hormon

Zu allen Inkubationsansätzen - außer den Röhrchen zur Bestimmung der Gesamtaktivität (A) - werden mit einer Pipette 0,5 ml der frisch bereiteten und ständig gerührten Immunsorbent-Suspension gegeben. Die Röhrchen werden nun wieder gut verschlossen und fünf Stunden senkrecht zur Achse mit 20 UpH rotierend durchmischt.
Danach werden die verschlossenen Röhrchen 10 Min. bei rd. 2.500 g zentrifugiert und anschließend die überstehende Flüssigkeit mit Hilfe einer Kunststoffspitze und einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt.

Anschließend werden in jedes Röhrchen 2,5 ml Phophatpuffer B mit einer Pipetierspritze so zugegeben, daß der Rückstand aufgewirbelt wird. Darauf wird erneut 10 Min. bei 2.500 g zentrifugiert, der Überstand abgesaugt und die Radioaktivität im Gamma-Probenwechsler gemessen.

Auswertung

Aus den Aktivitätsmeßwerten (Impulse pro Minute) werden nach Abzug des Untergrundes die Durchschnittszählraten für alle 3fach-Bestimmungen berechnet. Wird nun die Impulsrate des Standard-Leerwertes S_o gleich 100% (B_o) gesetzt, so lassen sich die Standards S_1 bis S_7 als Prozentsätze von B_o ausdrücken.

$$\frac{\text{Mittelwert ipm Standard } S_1}{\text{Mittelwert ipm Standard } S_o} \times 100 = \left(\frac{B_1}{B_o}\right)\%$$

Standard

und desgleichen:

$$\frac{\text{ipm } S_2}{\text{ipm } S_o} \times 100 \; ; \qquad \frac{\text{ipm } S_3}{\text{ipm } S_o} \times 100 \quad \text{usw.}$$

Mit diesen Werten wird die Eichkurve gekennzeichnet, indem auf der Ordinate die Bindung $\left(\frac{B}{B}\right)\%$ und auf der Abszisse die Hormonkonzentration des Standards S_1 bis S_7 aufgetragen werden. Ein Beispiel einer derartigen Eichkurve zeigt die Abb. 5.
In gleicher Weise wird mit den Meßwerten der Patientenprobe verfahren, die ebenfalls auf Prozentsätze von B_o umgerechnet werden.

$$\frac{\text{Mittelwert ipm Patientenprobe}}{\text{Mittelwert ipm Standard } S_o} \times 100 = \left(\frac{B}{B_o}\right)\%$$

Probe

Mit diesen %-Bindungswerten wird nun in der Eichkurve der zugehörige h TSH-Gehalt der einzelnen Probe direkt in ng/ml abgelesen. Die ermittelten ng Gehalte lassen sich in µE umrechnen. 1 ng h TSH Hormonstandard entspricht 4 µE h TSH.

3.2. Patienten

Gruppe I Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren (N = 9)

Gruppe II vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchte Patienten (N = 5)

Gruppe III nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchte Patienten (N = 9)

Insgesamt werden 23 Patienten vorgestellt, sie sind in drei Gruppen gegliedert:

Die Gruppe I besteht aus 9 Patienten mit vorwiegend endokrin inaktivem Hypophysentumor, welche neben der Substitution der fehlenden Hormone bisher nicht spezifisch behandelt wurden. Die Diagnose Hypophysentumor wurde auf Grund der Anamnese, des klinischen Befundes, der Labordaten und der Röntgenaufnahme der Sella turcica gestellt.

In der Gruppe II sind 5 Patienten, die vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersucht wurden.

In der Gruppe III befinden sich 9 Patienten, welche nach bereits stattgefundener operativer Entfernung eines Hypophysenadenoms untersucht wurden. Es handelte sich in 7 Fällen um ein reines chromophobes Hypophysenadenom, in einem Falle (L.P.) bestand ein chromophobes Adenom mit eosinophilen Anteilen und in einem anderen Falle (B.E.) handelte es sich um ein chromophobes Adenom mit Zeichen maligner Entartung. Bei 5 Patienten dieser Gruppe wurde postoperativ noch eine Bestrahlung der Sella region mit ultraharten Röntgenstrahlen des Betadron durchgeführt.

Die Einteilung der vor und nach Extirpation eines Hypophysenadenoms untersuchten Patienten in eine eigene Gruppe (Gruppe II) erfolgt aus dem Grunde, um die Befunde vor und nach Operation

gesondert vergleichen zu können, außerdem soll ermittelt werden, inwieweit Unterschiede zu den nicht operativ behandelten Patienten der Gruppe I bestehen, die letztlich den Anlaß in der chirurgischen Behandlung gaben.

3.3. Andere Untersuchungen

Neben dem TRH-Test wurde zur Untersuchung der thyreotropen Partialfunktion das T_3 und T_4 bestimmt. Zur Abrundung des klinischen Bildes wurden das Gesamtcholesterin, die Triglyceride und die Achillessehnenreflexzeit gemessen.
Die gonadotrope Hypophysenfunktion wurde mittels des LH-RH-Testes oder der Gesamtgonadotropine bestimmt.
Der LH-RH-Test wurde in der Universitätsfrauenklinik durchgeführt; dabei wurden Frauen 25 Mikrogramm und Männern 100 Mikrogramm LH-RH injiziert.
Zur Erfassung der adrenocorticotropen Funktion wurde die Bestimmung des ACTH und des Plasmacortisol herangezogen.

Die Gesichtsfelder wurden in der Universitätsaugenklinik kinetisch und statisch im zentralen Bereich bis 30 Grad mit dem Tübinger Perimeter bestimmt.
Die Fläche der Sella turcica wurde auf der seitlichen Röntgenaufnahme des Schädels mittels eines Ott-Planimeters planimetriert. In den Fällen, wo die Sella eine Doppelkonturierung aufwies, wurde die äußere Kontur als äußere Grenze festgelegt.

3.4. Normalwerte

TSH_o: 1,6 - 3,2 µE/ml
TSH_{30}: 10,2 - 15,5 µE/ml

T_3 Hamolsky Einheiten m. 12 - 17 %
w. 11 - 16 %

T_3 RIA: 80 - 220 ng %

T_4: 7 - 11 µg %

T_4 RIA: 4,5 - 12,5 µg %

ACTH: 50 - 150 pg/ml

Plasmacortisol: 8 Uhr: 10 - 20 µg/100 ml
16 Uhr: 5 - 10 µg/100 ml

LH_o : m. mind. 40 ng/ml
w. mind. 30 ng/ml

LH_{30}: m. und w. mind. 200 ng/ml

Cho: 150 - 280 mg %
Trige: 70 - 170 mg %
ASR 280 - 320 mesec.

planimetrierte Sellafläche: bis 130 mm^2

4. Patientengut

4.1. Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren

Gruppe I (N = 9)

Nr.1

D.A. -w-

geb.27.3.30

Stationäre Behandlung, Mai 1976

Anamnese: Seit Anfang 1975 vermehrte Müdigkeit und Kopfschmerzen im Bereich der Schädelkalotte, Menstruation regelmäßig, latenter Diabetes mellitus.
Im Oktober 1975 wurde röntgenologisch eine Auswalzung und Vergrößerung der Sella turcica festgestellt.

Befund: Alter 46 Jahre, Größe 153 cm, Gewicht 82 kg.
Haut trocken, mäßig warm, keine Ödeme, weiche diffuse Struma, Behaarung insgesamt spärlich.
RR: 150/100 mm Hg, Puls 84 pro Min.
Schellong Test: hypodyname Kreislaufregulationsstörung.
Cho: 170 mg %, Trigl: 130 mg %, ASR: bds. 360 msec.

Röntgenologisch, Nachweis einer asymetrischen Sellaauswalzung mit Vertiefung des Sellabodens in der linken, und regelrechter Konfiguration in der rechten Hälfte. Sellaboden scharf begrenzt.

Perimetrie: unauffällig

Substitutionstherapie: Euthyrox 1 Tabl. tägl.
Wegen des Diabetes mellitus noch keine Cortisonsubstitution.

Weiterer Verlauf, letzte amb. Untersuchung Februar 1977:
Anamnestisch gab die Patientin ein unverändertes Weiterbestehen der Kopfschmerzen an, seit Oktober 1976 sekundäre Amenorrhoe.
Keine Änderung des klinischen, röntgenologischen und perimetrischen Befundes.
Die Messung des ACTH um 8 Uhr ergab 3,5 pg/ml, gegenüber den Vorbestimmungen deutlich erniedrigt.
Substitutionstherapie, täglich: Euthyrox 1 Tabl.,
Cortison Ciba 25 mg.

Nr. 2
St.E. -w-
geb. 12.2.14

Stationäre Behandlung, März 1976
Anamnese: Seit Anfang 1975 heftige Kopfschmerzen, Schwindelzustände und Kollapsneigung.
Im Mai 1975 trat plötzlich ein wässriger Nasenfluß auf, der in der HNO-Klinik im Oktober 1975 als Rhinoliquorrhoe diagnostiziert wurde und unter Antibiotikatherapie zum Stillstand kam. Seit November 1975 zunehmende Müdigkeit, Antriebslosigkeit und Konzentrationsschwäche. Haare stumpf und glanzlos geworden, außerdem ein Herunterhängen der Augenlider bemerkt. Menopause seit 11 Jahren.
Im November 1975 wurde röntgenologisch eine Vergrößerung und Auswalzung der Sella turcica festgestellt.

Befund: Alter 62 Jahre, Größe 160 cm, Gewicht 80 kg.
Myxödematöser Habitus, blasse, trockene, schuppende Haut, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung unauffällig weiblich.

RR: 160/70 mm Hg, Puls 80 pro Min.

Cho: 245 mg %, Trigl: 205 mg %, ASR: li.380, re.320 msec.

Röntgenologisch, Nachweis einer Vergrößerung der Sella turcica, besonders rechts der Mittellinie nach caudal und dorsal. Teilweise Entkalkung des Dorsum, kein Hinweis auf Destruktion.

Perimetrie: unauffällig

geringe Ptose an beiden Augen.

Substitutionstherapie, täglich: L-Thyroxin-Henning 50, 1 Tabl. Cortison Ciba 12,5 mg.

Weiterer Verlauf, letzte amb. Untersuchung Juli 1977: Zwischenzeitlich erneute Rhinoliquorrhoe, sporadisch Kopfschmerzen im rechten Schläfenbereich. Keine Änderung der bekannten Befunde. Substitutionstherapie wie bisher.

Nr. 3

R.H. -m-

geb. 28.1.24

Stationäre Behandlung, Juni 1975

Anamnese: Seit April 1975 Drehschwindel, sonst keine Beschwerden.

Befund: Alter 51 Jahre, Größe 174 cm, Gewicht 81 kg.
Haut gut durchblutet, prätibiale Ödeme, keine Struma, unauffällige männliche Behaarung.
RR: 160/90 mm Hg, Puls 68 pro Min.
Trigl: 265 mg %, ASR: li.280, re.300 msec.

Röntgenologisch Nachweis einer stark excavierten Sella turcica, die bis zum Boden des hinteren Anteils der Keilbeinhöhle

reicht. Dorsum sellae aufgerichtet und verdünnt, ebenfalls der hintere Anteil des Sellabodens, Konturen nicht unterbrochen. Zeichen der Rarefizierung, keine Destruktion.

Perimetrie: unauffällig

Substitutionstherapie, täglich: L-Thyroxin Henning 100, 1,5 Tabl., Cortison Ciba 12,5 mg.

Über den weiteren Verlauf kann nicht berichtet werden, da sich der Patient in der hiesigen Klinik nicht mehr vorstellte.

Nr. 4
L.M. -w-
geb. 14.8.28

Stationäre Behandlung, Oktober 1975

Anamnese: 1948 erstmals hartnäckige Kopfschmerzen, 1968 Hysterektomie wegen eines Myoms.
Seit 1973 Schwindelanfälle, Abnahme der Leistungsfähigkeit und des Konzentrationsvermögens, außerdem Kopfschmerzen, leichtes Frieren und Neigung zur Obstipation.
Hörverlust auf dem linken Ohr.

Befund: Alter 47 Jahre, Größe 167 cm, Gewicht 56 kg.
Haut blass und trocken, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung unauffällig weiblich.
RR: 120/90 mm Hg, Puls 80 pro Min.
Schellong Test: hypodyname Kreislaufregulationsstörung.
Cho: 185 mg %, Trigl: 95 mg %, ASR: li.280, re.320 msec.

Röntgenologisch Nachweis einer geringgradigen Sellaver-

größerung mit deutlicher Impression des Sellabodens. Kein Hinweis auf Destruktion.

Perimetrie: bitemporale obere Quadrantenanopsie.
Neurologischer Befund: linksseitige Schwerhörigkeit, beinbetonte latente Hemiparese links.

Substitutionstherapie, täglich: L-Thyroxin-Henning 50, 1 Tabl. Cortison Ciba 12,5 mg.

Über den weiteren Verlauf kann nicht berichtet werden, da seither keine neue Untersuchung erfolgte.

Nr. 5
P.E. -w-
geb. 12.2.35

Stationäre Behandlung, September 1975

Anamnese: Seit 1960 häufig Kopfschmerzen und vermehrte Müdigkeit. 1968 Totaloperation, Menstruation bis dahin regelmäßig. 1970 erstmals Arrosion des Sellabodens beschrieben. Morgens häufig Schwindel, Haare glanzlos geworden, leichtes Frieren.

Befund: Alter 40 Jahre, Größe 151 cm, Gewicht 52 kg.
Haut mäßig durchblutet, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung unauffällig weiblich.
RR: 140/80 mm Hg, Puls 80 pro Min.
Schellong Test : unauffällig.
Cho: 220 mg %, Trigl: 95 mg %, ASR: li. 320, re. 340 msec.

Sella turcica röntgenologisch insgesamt nicht vergrößert, jedoch kleine Ausmuldung des Sellabodens nach ventral,

isoliert rechts von der Mittellinie, sowie Impression nach dorsal mit teilweiser Entkalkung des Sellabodens; keine Destruktion.

Perimetrie: unauffällig

Therapie: Astonin H, 1 Tabl. morgens.

Weiterer Verlauf, letzte amb. Untersuchung, Juli 1977:
Die Patientin fühlte sich subjektiv wohl, es gab keinen Anhalt für eine Progredienz der Erkrankung. Klinisch, röntgenologisch und perimetrisch ergab sich keine Änderung der bekannten Befunde.
Therapie: Astonin H, 0,5 Tabl. täglich.

Nr. 6
Z.H. -w-
geb. 6.9.18

Stationäre Behandlung, Mai 1977

Anamnese: Seit 1970 häufig heftige Kopfschmerzen in Schläfen- und Hinterhauptsregion, außerdem Schwindelzustände. Seit 1972 Sellavergrößerung bekannt.
Seit August 1974 Dauerkopfschmerz, Kollapsneigung, ab und zu Doppelbilder und Schleier vor den Augen. Mit 54 Jahren (1972) Menopause, Periode bis dahin regelmäßig und normal.
Es besteht ein Diabetes mellitus, der mit oralen Antidiabetika eingestellt wird.
Seit 1974 ist die Patientin in der hiesigen Klinik in Behandlung, bisher keine endokrine Insuffizienz, keine Substitution; Therapie mit Dihydergot.

Befund: Alter 58 Jahre, Größe 158 cm, Gewicht 73 kg.
Haut gut durchblutet, keine Struma, keine Ödeme, Behaarung unauffällig.
RR: 140/80 mmHg, Puls 76 pro Min.
Cho: 185 mg %, Trigl: 160 mg %, ASR: li. 340, re. 300 msec.

Röntgenologisch: Seit 1974 unverändert vergrößerte und excavierte Sella turcica mit Doppelkonturierung des Sellabodens, keine Zeichen einer Destruktion.

Perimetrie: unauffällig.

Therapie: keine Substitution.

Nr. 7
M.M. -w-
geb. 21.10.30

Stationäre Behandlung, April 1975

Anamnese: Seit Herbst 1974 Angst und Nervosität, oft kalte Hände und Füße, selten Kopfschmerzen. Seit der Pubertät besteht ein ausgeprägter Hirsutismus; Menstruation regelmäßig ung normal.

Befund: Alter 46 Jahre, Größe 162 cm, Gewicht 72 kg.
Haut mäßig durchblutet, keine Ödeme, keine Struma, starke Behaarung an Kinn und Oberlippe, vermehrte Körperbehaarung.
RR: 120/70 mmHg, Puls 72 pro Min.
Cho: 180 mg %, Trigl: 60 mg%, ASR: bds. 270 msec.

Röntgenologisch mäßiggradig exzentrisch, auf der linken Seite nach ventrocaudal excavierte Sella turcica. Kein Hinweis auf Destruktion.

Perimetrie: unauffällig.

Bei der Untersuchung der 17-Ketosteroid-Fraktionen im Urin, war das Dehydroepiandrosteron mit 4,46 mg/die bei einer Gesamtmenge der 17-Ketosteroide von 16,8 mg pro die deutlich erhöht. Insgesamt sprachen die Laboruntersuchungen für einen ausgeprägten 3-Beta-Hydroxysteroid-dehydrogenasemangel.

Therapie: keine Substitution.

Nr. 8
F.M. -w-
geb. 14.7.20

Stationäre Behandlung, Februar 1975

Anamnese: Mitte November 1974 plötzlich starke Schwindelzustände und Kollapsneigung; im weiteren Verlauf leichte Besserung. Keine Kopfschmerzen, Menstruation regelmäßig und normal. Leichter Diabetes mellitus, diätetisch eingestellt.

Befund: Alter 54 Jahre, Größe 158 cm, Gewicht 90 kg.
Haut mäßig durchblutet, keine Ödeme, weiche, diffuse Struma, Behaarung unauffällig.
RR: 180/100, Puls 80 pro Min.
Cho: 225 mg %, Trigl: 310 mg %, ASR: li. 280, re. 290 msec.

Röntgenologisch Nachweis einer ballonierten, gering vergrößerten Sella turcica mit aufgerichtetem Dorsum und Impression des Sellabodens. Kein Hinweis auf Destruktion.

Perimetrie: unauffällig

Therapie: keine Substitution

Über den weiteren Verlauf kann nicht berichtet werden, da sich die Patientin in der hiesigen Klinik nicht mehr vorstellte.

Nr. 9
B.S. -w-
geb. 26.5.15

Stationäre Behandlung, September 1976

Anamnese: Menopause seit dem 49. Lebensjahr. Seit dem 45. Lebensjahr Diabetes mellitus, der seit dem 54. Lebensjahr mit Insulin eingestellt wird.
Seit 1974 pulsierende, drückende Kopfschmerzen in Kopfmitte. Seit der gleichen Zeit Hypertonie bekannt.

Befund: Alter 61 Jahre, Größe 157 cm, Gewicht 79 kg.
Haut gut durchblutet, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung insgesamt spärlich.
RR: 160/90 mm Hg, Puls 96 pro Min.
Cho: 250 mg %, Trigl: 150 mg %
Bei der Fraktionierung der Silber-Porter-Chromogene, ergab sich aus der Menge des Adrenosterons, mit 0,16 mg, ein Hinweis auf einen C-21-Hydroxylasemangel der Nebennierenrinde.

Röntgenologisch Nachweis einer ballonierten Sella turcica mit Ausweitung nach caudal und dorsal. Dorsum teilweise entkalkt; kein Zeichen einer Destruktion.

Perimetrie: unauffällig

Therapie: keine Substitution
Weiterer Verlauf: Seither keine weitere Behandlung.

4.2. Vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchte Patienten Gruppe II (N = 5)

Nr. 1

G.A. -m-

geb. 13.6.51

Stationäre Behandlung, August 1974

Anamnese: Im Dezember 1973 erstmals Verschwommensehen auf dem linken Auge. Seit dieser Zeit auch zunehmende Müdigkeit, Frieren, Vergeßlichkeit und Stimmungsschwankungen. Kein Libido- und Potenzverlust.

Befund: Alter 23 Jahre, Größe 177 cm, Gewicht 66 kg. Haut blass und trocken, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung insgesamt spärlich.
RR: 90/70 mm Hg, Puls 52 pro Min.
Schellong Test: unauffällig.
Cho: 165 mg %, Trigl: 114 mg %, ASR: li. 340, re. 320 msec.

Röntgenologisch Nachweis einer vergrößerten Sella turcica mit Destruktion im Bereich des Sellabodens.

Perimetrie: am rechten Auge, temporaler oberer Quadrantenausfall; am linken Auge, temporaler Halbseitenausfall.

Substitutionstherapie, täglich: Novothyral, 1 Tabl. Cortison Ciba, 25 mg.

Am 21.10.1974 erfolgte die transfrontale rechtsseitige Hypophysektomie wegen eines chromophoben Hypophysenadenoms.

Postoperativ trat ein Diabetes insipidus auf, der mit Tegretal und Diabetoral behandelt wurde.
Postoperative Substitutionstherapie: Novothyral, 1 Tabl. tägl.; Cortison Ciba 25 mg tägl.

Stationäre Behandlung, November 1974

Befund: Gewicht 65 kg.
Haut trocken, mäßig durchblutet, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung insgesamt spärlich. Patient wirkt verlangsamt.
RR: 110/80 mm Hg, Puls 72 pro Min.
Cho: 250 mg %, Trigl: 350 mg %, ASR: bds. 320 msec.

Perimetrie: am rechten Auge, Verkleinerung des bekannten Ausfalls; am linken Auge nur noch geringer Ausfall im oberen temporalen Quadranten.

Substitutionstherapie, täglich: Novothyral, 1 Tabl.; Cortison Ciba 25 mg. Testoviron Depot, 250mg i.m. alle 6 Wochen.

Weiterer Verlauf, letzte amb. Untersuchung, Sept. 1977

Patient beschwerdefrei. Klinisch und röntgenologisch keine Befundänderung. Bei der Perimetie leichte Besserung der bekannten Gesichtsfeldausfälle feststellbar.
Substitutionstherapie auf 1,5 Tabl. Novothyral und 37 mg Cortison Ciba erhöht.

Nr. 2

F.E. -m-

geb. 10.2.40

Stationäre Behandlung, Juli 1975

Anamnese: Seit Anfang 1974 zunehmender Gesichtsfeldausfall, zuerst links temporal und gegen Ende 1974 auch rechts temporal. Seit Mitte 1975 Kälteintoleranz und zunehmende Müdigkeit. Keine Kopfschmerzen, keine Potenzstörungen.

Befund: Alter 35 Jahre, Größe 173 cm, Gewicht 81 kg.
Haut gut durchblutet, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung unauffällig.
RR: 120/85 mm Hg, Puls 72 pro Min.
Cho: 230 mg %, Trigl: 320 mg %, ASR: li.330, re.380 msec.

Im Carotisangiogramm Nachweis eines großen, erheblich nach oben herausgewachsenen Tumors in der Sella turcica.

Perimetrie: bitemporale Hemianopsie.

Am 12.8.1975 erfolgte die transfrontale radikale Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms.
Postoperativ trat ein Diabetes insipidus auf, der zunächst mit Diabetoral, später mit Esidrix behandelt wurde.

Stationäre Behandlung, September 1975

Befund: Gewicht 78,6 kg.
Haut gut durchblutet, keine Ödeme, keine Struma, unauffällige Behaarung.
RR: 120/85 mm Hg, Puls 76 pro Min.
Schellong Test: unauffällig.
Cho: 330 mg %, Trigl: 590 mg %

Perimetrie: bitemporale Hemianopsie, am rechten Auge auch Einschränkung im nasalen unteren Quadranten.

Substitutionstherapie, täglich: L-Thyroxin-Henning 100, 1 Tabl.; Cortison Ciba 37,5 mg.
Testoviron Depot, 250 mg i.m. alle 5 - 6 Wochen.

Weiterer Verlauf, letzte amb. Behandlung, April 1977
Keine Befundänderung, Therapie wie bisher.

Nr. 3
D.K. -m-
geb. 12.7.21

Ambulante Untersuchung, Mai 1976
Anamnese: Mitte 1973 plötzlich Potenzstörungen, völliger Libidoverlust, Impotentia coeundi.
Zugleich vermehrte Müdigkeit, Antriebslosigkeit, leichtes Frieren, Nachlassen der körperlichen Belastbarkeit. Kopfschmerzen nur gelegentlich, hinter der Stirn lokalisiert.

Befund: Alter 54 Jahre, Größe 175 cm, Gewicht 90 kg.
Haut schlecht durchblutet, blass, nicht schuppend, keine Ödeme, keine Struma, fehlende Achsel- und Brustbehaarung, Genitalbehaarung vom weiblichen Verteilungstyp, spärlicher Bartwuchs.
RR: 115/80 mm Hg, Puls 54 pro Min.

Röntgenologisch Nachweis einer destruierenden Raumforderung im Bereich der Sella turcica mit Zerstörung des Sellabodens, Einwachsen in die Keilbeinhöhle und beginnender Destruktion der lateralen Keilbeinhöhlenbegrenzung.

Perimetrie: sicherer Gesichtsfeldausfall rechts temporal, links fraglicher Gesichtsfeldausfall temporal.

Am 13.5.1976 erfolgte die transnasale und transmaxilläre Resektion eines in die Keilbeinhöhle eingewachsenen chromophoben Hypophysenadenoms.

Postoperative Substitution, täglich: Euthyrox, 1 Tabl.; Cortison Ciba 37,5 mg.

Stationäre Behandlung, Juni 1976

Zwischenanamnese: Trotz Substitutionstherapie vermehrte Müdigkeit, Adynamie.

Befund: gequollene, teigige Facies mit starrer Mimik. Haut blass und trocken, praetibiale Ödeme, keine Struma, Behaarung insgesamt spärlich.
RR: 115/80 mm Hg, Puls 80 pro Min.
Schellong Test: unauffällig
Cho: 250 mg %, Trigl: 190 mg %, ASR: li. 380, re. 340 msec.

Perimetrie: keine Befundänderung im Vergleich zur praeoperativen Untersuchung.

Substitutionstherapie, täglich: Euthyrox, 1 Tabl.; Cortison Ciba 37,5 mg.
Testoviron Depot, 250 mg i.m. alle 4 - 5 Wochen.

Weiterer Verlauf, letzte amb. Untersuchung, Okt. 1977

Patient beschwerdefrei, keine Besserung der Impotenz. Klinisch keine Befundänderung, Perimetrie unverändert. Erhöhung der Euthyrox Dosis auf 1,5 Tabl. täglich.

Nr. 4

B.K. -w-

geb. 4.6.13

Stationäre Behandlung, Juli 1976

Anamnese: 1944 Hysterektomie. Seit 1971 zunehmende Kopfschmerzen, besonders hinter den Augen, Stirnbereich und Kopfmitte. Außerdem häufig Schwindel und Kollapsneigung. Seit 1975 zunehmende Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Haare glanzlos geworeden. Anfang 1976 bitemporale Hemianopsie aufgetreten.
Carotisangiographisch wurde ein suprasellär wachsender Hypophysentumor nachgewiesen.

Befund: Alter 63 Jahre, Größe 163 cm, Gewicht 81 kg.
Haut blass, minimale praetibiale Ödeme, Strumaparenchymatose bei HU 40/41 cm, unauffällige Behaarung.
RR: 130/90 mm Hg, Puls 60 pro Min.
Cho: 210 mg %, Trigl: 100 mg %.

Röntgenologisch Nachweis einer ausgeweiteten, teilweise entkalkten Sella ohne Zeichen einer Destruktion.

Perimetrie: bitemporale Hemianopsie.

Am 19.7.1976 transfrontale Radikalextirpation eines walnußgroßen chromophoben Hypophysenadenoms.
Postoperativ trat ein Diabetes insipidus ein, der mit DDAVP Spray und Diabetoral behandelt wurde, die bitemporale Hemianopsie bestand weiterhin.

Postoperative Substitutionstherapie täglich: Euthyrox 100, 1,5 Tabl.; Cortison Ciba 37,5 mg.

Stationäre Behandlung, Februar 1977

Zwischenamnese: Seit der Operation Besserung der Kopfschmerzen.

Befund: Haut blass, schlecht durchblutet, praetibiale Ödeme, Struma parenchymatosa, Behaarung unauffällig.
RR: 140/80 mm Hg, Puls 68 pro Min.
Cho: 180 mg %, Trigl: 130 mg %.

Röntgenologisch vergrößerte Sella turcica bei Zustand nach Craniotomie.

Perimetrie: bitemporale Hemianopsie, keine Befundänderung.

Substitutionstherapie, täglich: Euthyrox 100, 1,5 Tabl. Cortison Ciba 37,5 mg.

Nr. 5
V.G. -w-
geb. 5.2.43

Stationäre Behandlung, Februar 1976

Anamnese: Seit 1960 sekundäre Amenorrhoe. Seit 1970 hartnäckige Obstipation, außerdem zunehmende Müdigkeit und Kopfschmerzen, besonders hinter den Augen und im gesamten Stirnbereich; gelegentlich Flimmern vor den Augen und Schwindelzustände. Nach einem schweren Kopfschmerzanfall im Dezember 1975 traten Doppelbilder auf, die sich in der Folgezeit wieder zurückbildeten.

Befund: Alter 33 Jahre, Größe 163 cm, Gewicht 75 kg.
Haut blass, teigige praetibiale Ödeme, weiche Struma dif-

fusa bei HU 34/38 cm, unauffällige Behaarung.
RR: 130/85 mm Hg, Puls 76 pro Min.
Cho: 270 mg %, Trigl: 80 mg %.

Röntgenologisch Nachweis einer vergrößerten und destruierten Sella turcica.

Perimetrie: normaler Befund an beiden Augen.

Am 12.3.1976 erfolgte nach frontaler Craniotomie mit Probeexcision des parasellär gelegenen Tumors die transnasale und transmaxilläre Radikalextirpation eines in die Keilbeinhöhle eingewachsenen chromophoben Hypophysenadenoms. Postoperativ trat ein Diadetes insipidus auf, der mit Diabetoral und Tegretal behandelt wurde.

Stationäre Behandlung, März 1976

Zwischenanamnese: Seit Operation Besserung der Kopfschmerzen, immer noch vermehrte Müdigkeit und orthostatische Beschwerden. Obstipation.

Befund: Haut blass, trocken; prätibiale Ödeme.
RR: 105/60 mm Hg, Puls 80 pro Min.
Schellong Test: hypodyname Kreislaufregulationsstörung.
Cho: 260 mg %, Trigl: 90 mg %

Perimetrie: am rechten Auge normaler Befund, am linken Auge leichte Einschränkung von temporal unten.

Röntgenologisch Nachweis einer vergrößerten, excavierten Sella turcica bei Zustand nach Craniotomie.

Substitutionstherapie, täglich: L-Thyroxin-Henning 100, 1 Tabl Cortison Ciba 25 mg, Pregonal und Pergenesin.

Weiterer Verlauf, letzte amb. Untersuchung, Juli 1976
Keine Befundänderung, Therapie wie bisher.

4.3. Nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchte Patienten Gruppe III (N = 9)

Nr. 1
S.Z. -m-
geb. 10.8.25

Anamnese: 1969 bemerkte der Patient eine Sehverschlechterung. Im weiteren Verlauf trat eine weitere Abnahme des Sehvermögens auf, besonders stark im Frühjahr 1973. Im September 1973 wurde eine bitemporale Hemianopsie festgestellt. Röntgenologisch wurde eine Sellavergrößerung mit Destruktion nachgewiesen.
Am 10.10.1973 wurde die subtotale Extirpation eines taubeneigroßen supra- und intrasellären chromophoben Hypophysenadenoms durchgeführt. Postoperativ erfolgte eine Gegenfeldbestrahlung der Hypophysenregion mit ultraharten Röntgenstrahlen des Betadron bis zu einer Gesamtdosis von 4000 RHD.
Nach der Operation Besserung des Sehvermögens, geringgradiger Diabetes insipidus.
Bei der stationären Behandlung im Januar 1974 befand sich der Patient in subjektivem Wohlbefinden. Da sich keine endokrinen Ausfälle fanden, war keine Substitutionstherapie erforderlich. Erst seit November 1974 wurde der Pa-

tient täglich mit L-Thyroxin-Henning 100, 1 Tabl.; Cortison Ciba 25 mg und Proviron 10 mg, 3 x 1 Tabl., substituiert.

ambulante Behandlung, Februar 1977

Zwischenanamnese: Patient fühlt sich unter der Substitution wohl.

Befund: Alter 51 Jahre, Größe 169 cm, Gewicht 84 kg. Haut auffallend blass, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung insgesamt spärlich.
RR: 130/80 mm Hg, Puls 70 pro Min.
Schellong Test: orthostatische Dysregulation
Cho: 225 mg %, Trigl: 178 mg %, ASR: li.360, re.380 msec.
Röntgenologisch unauffälliger Sellabefund bei Zustand nach Craniotomie.

Perimetrie: Am rechten Auge nicht sicher zu findendes Zentralskotom, am linken Auge temporale Hemianopsie.
Keine Änderung zum Befund von Januar 1974.

Substitutionstherapie, täglich: L-Thyroxin-Henning 100, 1 Tabl.; Cortison Ciba 25 mg; Proviron 10 mg, 3 x 1 Tabl.

Weiterer Verlauf: seit Februar 1977 keine weitere Untersuchung.

Nr. 2
Z.M. -w-
geb. 18.4.32
Anamnese: Seit 1953 sekundäre Amenorrhoe, Menstruation vorher immer regelmäßig und normal. Seit Mitte 1966 star-

ke Schmerzen über dem Stirnbereich. Am rechten Auge wurde ein temporaler oberer Quadrantenausfall festgestellt. Röntgenologisch wurde eine rechtsseitig erweiterte Sella mit nach hinten vorgebuckeltem Dorsum nachgewiesen.
Am 14.9.1966 transfrontale Radikalextirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms.
Postoperativ trat ein Diabetes insipidus auf , der mit Tegrtal behandelt wurde.

Perimetrie: Besserung des Gesichtsfeldausfalls. Am rechten Auge nur noch geringe Einschränkung von temporal oben; linkes Auge normal.

Substitutionstherapie postoperativ: Novothyral, 1,5 Tabl. tägl.

Stationäre Behandlung, Juni 1975

Zwischenanamnese: Nur noch selten Kopfschmerzen, Sehvermögen weiter gebessert.

Befund: Alter 43 Jahre, Größe 156 cm, Gewicht 76 kg.
Haut gut durchblutet, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung insgesamt spärlich.
RR: 180/80 mm Hg, Puls 68 pro Min.
Cho: 260 mg %, Trigl: 170 mg %, ASR: bds. 340 msec.

Röntgenologisch vergrößerte Sella turcica bei Zustand nach Craniotomie.

Perimetrie: auf beiden Augen normaler Befund.

Substitutionstherapie: Novothyral 1,5 Tabl. tägl.

Weiterer Verlauf: letzte ambulante Untersuchung, April 1976, keine Befundänderung, Therapie wie bisher.

Nr. 3

B.A. -m-

geb. 15.10.45

Anamnese: Seit Ende 1968 Sehverschlechterung und Kopfschmerzen. Perimetrisch wurde eine bitemporale Hemianopsie festgestellt. Röntgenologisch Nachweis einer aufgeweiteten Sella turcica mit Zeichen der Destruktion.
Am 22.4.1969 transfrontale Radikalextirpation eines kastaniengroßen chromophoben Hypophysenadenoms. Postoperativ bestand immer noch eine bitemporale Hemianopsie.

Substitutionstherapie postoperativ: Novothyral 2 x 1 Tabl. tägl., Decortin 5 mg, 2 x 1 Tabl. tägl.

Stationäre Behandlung, Februar 1975

Zwischenanamnese: Seit 3 Monaten Schweißausbruch bei geringster Anstrengung, wieder häufiger Stirnkopfschmerzen, Sehen weiter verschlechtert.

Befund: Alter 29 Jahre, Größe 167 cm, Gewicht 70 kg. Haut gut durchblutet, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung unauffällig.
Cho: 225 mg %, Trigl: 90 mg %

Pneumoencephalographisch und hirnszintigraphisch wurde ein Rezidiv des Hypophysenadenoms festgestellt.

Perimetrie: rechtes Auge seit 1972 unverändert mit Gesichtsfeldrest nasal oben, auf dem linken Auge nicht mehr exakt anzugebender Gesichtsfeldrest zentral. Wesentliche Verschlechterung auf dem linken Auge.

Am 22.4.1975 wurde die transfrontale Radikalextirpation des Rezidivtumors durchgeführt. Seit der Operation hat sich der Pateint in der hiesigen Klinik nicht mehr vorgestellt.

Nr. 4
L.P. -w-
geb. 8.12.14

Anamnese: Seit 1973 zunehmende bitemporale Einengung des Gesichtsfeldes, vorwiegend links. Rapide Zunahme dieser Beschwerden seit Juni 1975.
Röntgenologisch Nachweis einer Ausweitung der Sella mit Destruktion des Dorsum.
Am 20.11.1975 wurde die transfrontale Radikalextirpation eines kastaniengroßen Hypophysenadenoms durchgeführt. Histologisch handelte es sich um ein chromophobes Adenom mit eosinophilen Anteilen.
Postoperativ trat ein Diabetes insipidus auf, der mit Diabetoral und Tegretal behandelt wurde.

Substitutiontherapie postoperativ, täglich: Novothyral 1 Tabl.; Cortison Ciba 37,5 mg.

Stationäre Behandlung, Dezember 1975

Befund: Alter 61 Jahre, Größe 174 cm, Gewicht 87 kg.
Haut blass, kühl und trocken, schlecht durchblutet, angedeutete prätibiale Ödeme, keine Struma, Behaarung unaufällig.
RR: 115/80 mm Hg, Puls 80 pro Min.
Cho: 230 mg %, Trigl: 235 mg %, ASR: li. 240, re. 260 msec.

Perimetrie: Unvollständige bitemporale Hemianopsie, im Vergleich zum präoperativen Befund deutliche Besserung.

Röntgenologisch ausgewalzte und vergrößerte Sella bei Zustand nach Craniotomie.

Substitutiontherapie, täglich: Novothyral 1,5 Tabl.; Cortison Ciba 37,5 mg.

Weiterer Verlauf, letzte amb. Untersuchung, April 1977:
Bei subjektivem Wohlbefinden der Patientin, keine Änderung des klinischen Befundes.
Wsesentliche Besserung des perimetrischen Befundes, im November 1976 waren am rechten Auge keine Ausfälle mehr nachweisbar, links nur noch ein temporaler Seitenausfall bis 10 Grad vor das Zentrum reichend.

Substitutionstherapie: wie bisher.

Nr. 5
B.E. -w-
geb. 22.5.30

Anamnese: Seit Juni 1975 sekundäre Amenorrhoe, vorher Menstruation immer regelmäßig und normal.
Im März 1976 traten vorübergehend Doppelbilder auf, außerdem Kopfschmerzen, besonders hinter der Stirn und beiden Schläfen.
Perimetrisch wurde eine bitemporale Hemianopsie festgestellt.
Am 5.5.1976 transfrontale subtotale Extirpation eines parasellär in der mittleren Schädelgrube entwickelten tischtennisballgroßen Hypophysenadenoms. Histologisch handelte

es sich um ein chromophobes Adenom mit Anzeichen maligner Entartung.

Postoperativ erfolgte eine ultraharte Gegenfeldbestrahlung der Sellaregion mit dem Betadron bis zu einer Gesamtdosis von 6000 RHD.

Nach der Operation trat ein Diabetes insipidus auf, der mit Tegretal behandelt wurde.

Stationäre Behandlung, August 1976

Zwischenanamnese: Vermehrte Müdigkeit, vermehrtes Frieren.

Befund: Alter 46 Jahre, Größe 162 cm, Gewicht 61 kg. Insgesamt verlangsamt, Haut blass, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung insgesamt spärlich.

RR: 125/80 mm Hg, Puls 84 pro Min.

Cho: 166 mg %, Trigl: 130 mg %.

Perimetrie: Am rechten Auge temporale Hemianopsie, mit dem linken Auge nur noch Lichtschein wahrnehmbar.

Röntgenologisch vergrößerte und destruierte Sella bei Zustand nach Craniotomie.

Substitutionstherapie, täglich: Euthyrox 1,5 Tabl.; Cortison Ciba 37,5 mg; Progynova-mite 1 Drg.

Weiterer Verlauf, letzte amb. Untersuchung, Juli 1977

Keine Änderung des klinischen Befundes und der Labordaten. Im Computertomogramm des Schädels wurde ein parasellär, links temporal wachsender Hirntumor festgestellt. Es wurde eine Strahlentherapie eingeleitet. Substitutionstherapie wie bisher.

Nr. 6

T.L. -w-

geb. 30.6.27

Anamnese: Seit 1948 sekundäre Amenorrhoe. Seit Ende 1970 vermehrte Müdigkeit, Abnahme der Konzentrationsfähigkeit, Haare glanzlos geworden. Anfang 1971 zeitweise Doppelbilder, im August 1971 wurde eine bitemporale Hemianopsie festgestellt.

Pneumoencephalographisch und carotisangiographisch wurde ein Sellatumor nachgewiesen.

Am 12.10.1971 transfrontale subtotale Extirpation eines kastaniengroßen chromophoben Hypophysenadenoms. Anschließend erfolgte eine Gegenfeldbestrahlung der Sellaregion mit ultraharten Röntgenstrahlen des Betadron bis zur Gesamtdosis von 5000 RHD.

Substitutionstherapie postoperativ, täglich: Novothyral 1 Tabl.; Cortison Ciba 25 mg; Progynova-mite 1 Drg.

Stationäre Behandlung, September 1976

Zwischenanamnese: Antriebsarm, sonst keine Beschwerden.

Befund: Alter 49 Jahre, Größe 160 cm, Gewicht 75 kg. Haut blass und trocken, geringe prätibiale Ödeme, keine Struma, Behaarung insgesamt spärlich.

RR: 160/120 mm Hg, Puls 80 pro Min.

Cho: 250 mg %, Trigl: 115 mg %, ASR: li. 360, re. 400 msec.

Röntgenologisch vergrößerte und ausgewalzte Sella turcica bei Zustand nach Craniotomie.

Perimetrie: rechtes Auge blind, Gesichtsfeld links normal.

Substitutionstherapie, täglich: Euthyrox, 1,5 Tabl.; Cortison Ciba, 25 mg; Progynova mite, 1 Drg.

Weiterer Verlauf, letzte amb. Untersuchung, August 1977: Keine Befundänderung, Therapie wie bisher.

Nr. 7
M.J. -m-
geb. 13.12.41

Anamnese: Anfang 1974 Abnahme von Libido und Potenz, häufig Kopfschmerzen, besonders im Stirnbereich. Im Februar 1975 wurde eine bitemporale Hemianopsie festgestellt. Röntgenologisch Nachweis einer ballonierten Sella turcica mit Zeichen einer Destruktion.
Am 29.4.1975 transfrontale Radikalextirpation eines tischtennisballgroßen chromophoben Hypophysenadenoms. Postoperativ erfolgte eine Gegenfeldbestrahlung der Sellaregion mit ultraharten Röntgenstrahlen des Betadron bis zu einer Gesamtdosis von 4500 RHD.
Nach der Operation trat ein Diabetes insipidus auf, der mit Diabetoral behandelt wurde.

Substitutionstherapie postoperativ: Novothyral, 1 Tabl. tägl.; Cortison Ciba 25 mg tägl.
Testoviron Depot 250 mg i.m. alle 4 - 5 Wochen.

Stationäre Behandlung, April 1977

Zwischenanamnese: Zeitweise Kopfschmerzen, vermehrte Müdigkeit, Libido und Potenz seit der Operation weiter abgenommen.

Befund: Alter 35 Jahre, Größe 164 cm, Gewicht 70 kg.
Haut blass, nicht schuppend, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung unauffällig.
RR: 160/100 mm Hg, Puls 78 pro Min.
Cho: 250 mg %, Trigl: 220 mg %, ASR: li. 310, re. 340 msec.
Röntgenologisch vergrößerte Sella turcica bei Zustand nach Craniotomie.

Perimetrie: Nur noch unvollständige bitemporale Hemianopsie, im Vergleich zum praeoperativen Befund deutlich gebessert.

Substitutionstherapie, täglich: L-Thyroxin-Henning 100, 1,5 Tabl.; Cortison Ciba 37,5 mg.
Testoviron Depot 250 mg i.m. alle 5 Wochen.

Weiterer Verlauf, letzte amb. Untersuchung, Sept. 1977
Keine Befundänderung, Therapie wie bisher.

Nr. 8
S.L. -w-
geb. 5.3.33
Anamnese: Seit 1965 Periodenanomalien, seit 1969 sekundäre Amenorrhoe. Anfang 1970 bemerkte die Patientin eine Abnahme des Sehvermögens, außerdem taten heftige Kopfschmerzen auf, besonders im Stirnbereich. Es wurde eine bitemporale Hemianopsie festgestellt.
Am 16.6.1970 transfrontale, wahrscheinlich subtotale Extirpation eines kastaniengroßen chromophoben Hypophysenadenoms,

anschließend gegenfeldbestrahlung der Sellaregion mit ultraharten Röntgenstrahlen des Betadron bis zu einer Gesamtdosis von 5000 RHD.

Substitutionstherapie postoperativ, täglich: Novothyral, 1 Tabl. ; Decortin 1,5 Tabl.; seit 1972 zusätzlich Presomen 1 Drg.

Stationäre Behandlung, September 1977

Zwischenanamnese: Patientin bei subjektivem Wohlbefinden.

Befund: Alter 44 Jahre, Größe 167 cm, Gewicht 81 kg.
Haut gut durchblutet, angedeutete praetibiale Ödeme, keine Struma, Behaarung unauffällig.
RR: 140/100 mm Hg, Puls 72 pro Min.
Cho: 310 mg %, Trigl: 340 mg %, ASR: bds. 340 msec.

Perimetrie: Unvollständige bitemporale Hemianopsie, Gesichtsfeld ausfall rechts größer als links. Im Vergleich zum praeoperativen Befund jedoch Besserung.
Röntgenologisch vergrößerte, ausgeweitete Sella turcica bei Zustand nach Craniotomie.

Substitutionstherapie, täglich: L-Thyroxin-Henning 150, 1 Tabl.; Cortison Ciba 12,5 mg, Progynova mite, 1Drg.

Nr. 9
F.E. -w-
geb. 24.2.25

Anamnese: 1968 Hysterektomie, Periode bis dahin regelmäßig. Seit Anfang 1974 starke, besonders linksseitige Kopfschmerzen.

Im September 1974 wurde eine bitemporale Hemianopsie festgestellt.
Am 6.12.1974 transfrontale, weitgehend totale Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms.

Stationäre Behandlung, Dezember 1974

Befund: Alter 49 Jahre, Größe 158 cm, Gewicht 59 kg.
Haut gut durchblutet, keine Ödeme, keine Struma, Behaarung unauffällig.
RR: 150/100 mm Hg, Puls 72 pro Min.
Schellong Test: unauffällig
Cho: 225 mg %, Trigl: 294 mg %, ASR: li. 360, re. 340 msec.
Röntgenologisch vergrößerte Sella turcica bei Zustand nach Craniotomie.

Perimetrie: rechtes Auge, oberer temporaler Quadrantenausfall; am linken Auge unvollständiger Halbseitenausfall.
Im Vergleich zum praeoperativen Befund gebessert.

Subsitutionstherapie, täglich: Novothyral, 1 Tabl.; Cortison Ciba 12,5 mg; Presomen mite 1 Tabl.

Weiterer Verlauf: Nach anfänglicher Visusverbesserung trat im August 1975 wieder eine zunehmende Visusverminderung ein mit zunehmenden beidseitigen Gesichtsfeldeinschränkungen. Besonders links war nur noch ein geringer Gesichtsfeldrest vorhanden.Außerdem traten erneut Kopfschmerzen mit Druck hinter dem linken Auge auf.
Nach röntgenologischer Sicherung eines Tumorrezidivs erfolgte am 17.11.1975 die transfrontale Radikalextirpation

eines chromophoben Rezidivadenoms.

Substitutionstherapie postoperativ,täglich: Euthyrox, 1,5 Tabl.; Cortison Ciba 37,5 mg; Progynova mite, 1 Drg.
Perimetrisch war postoperativ eine geringe Besserung festzustellen.

Letzte amb. Untersuchung, November 1976

Bei subjektivem Wohlbefinden der Patientin, keine Befundänderung.
Substitutionstherapie wie bisher.

C. Ergebnisse

5. Patientengut

5.1. Länge der Anamnese

Die von den Patienten meist nur sehr ungenauen Angaben über den zeitlichen Beginn der ersten Krankheitssymptome und die im Einzelnen sehr unterschiedliche Symptomatik lassen eine Bestimmung der Zeit vom ersten Auftreten krankheitsspezifischer Symptome bis zum Zeitpunkt der hier beschriebenen Untersuchung nur grob und annäherungsweise zu.

Bei den nicht operierten und praeoperativ untersuchten Patienten ergibt sich für diese Zeitspanne ein Mittelwert von 3,8 Jahren.
Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß die Einbeziehung der sehr langen Laufzeiten der Patienten P.E. mit cà 15 Jahren und V.G. mit cà 15,8 Jahren für diesen hohen Wert verantwortlich sind. Läßt man diese beiden Patienten aus der Berechnung heraus, so beträgt der Mittelwert für die übrigen Patienten etwa 1,75 Jahre.

5.2. Erste Symptome

Von den hier vorgestellten 23 Patienten bezeichneten 8 Patienten als erste Symptome Kopfschmerzen. 2 Patienten bemerkten zunächst nur Schwindelzustände, wobei der Patient R.H. nur über Drehschwindel klagte. 5 Patienten beschrieben Augensymptome als erste Krankheitszeichen. Von den 16 Frauen hatten 5 zuerst eine sekundäre Amenorrhoe und von den 7 Männern hatten 2 Libido- und Potenzverlust.

Die Patientin M.M. hatte eine andersartige Symptomatik; sie bezeichnete als erste Symptome Angst, Nervosität, kalte Hände und Füße.

23 Patienten (Gesamt)	% des Gesamtkollektiv	% der Frauen bzw.Männer
8 Kopfschmerzen	34,8	
2 Schwindel	8,7	
5 Augensymptome	21,7	
5 w sek. Amenorrhoe	30,5	31,25
2 m Libido-u.Potenzverlust	30,5	28,6
1 sonstiges	4,3	

Tabl. 3 Erste Symptome

Die von den Patienten beklagten Kopfschmerzen wurden im Einzelfall nicht exakt lokalisiert, sondern eher multilokulär, bevorzugt im Stirn- und Schläfenbereich beschrieben. Von den 8 Patienten mit Kopfschmerzen klagten 4 über zusätzliche Schwindelzustände und Kollapsneigung.

5.3. Befunde der Perimetrie

In der Gruppe I, Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren (N = 9), konnte nur bei der Patientin L.M. eine geringe Gesichtsfeldeinschränkung nachgewiesen werden.
In der Gruppe II wiesen praeoperativ 4 der 5 Patienten Gesichtsfeldausfälle auf. Bei einem Patienten G.A. war nach der Operation eine Besserung festzustellen, bei D.K. und B.K. gab es keine Befundänderung und bei F.E. fand sich nach der Operation eine Verschlechterung des Befundes im Sinne einer Zunahme der Gesichtsfeldausfälle. Bei V.G., bei der praeoperativ auf beiden Augen ein normaler Befund erhoben wurde, fand sich postoperativ eine geringe Gesichtsfeldeinschränkung am linken Auge.
Bei den postoperativ untersuchten Patienten, Gruppe III (N = 9), bestanden bei allen Patienten Gesichtsfeldausfälle vor der Operation. Bei 6 Patienten war postoperativ eine Besserung des Befundes festzustellen, wobei bei einer Patientin, Z.M., sich der Befund völlig normalisiert hatte. Bei der Patientin F.E. trat nach anfänglicher Besserung ein halbes Jahr nach der Operation wieder eine deutliche Zunahme der Gesichtsfeldeinschränkung auf, drei Monate später wurde bei ihr ein Rezidivtumor entfernt.
Auch bei B.A. kam es nach der Operation zu einer weiteren Verschlechterung des perimetrischen Befundes, bei ihm wurde sechs Jahre nach der Erstoperation ein Rezidivtumor entfernt.
Bei den beiden Patientinnen B.E. und T.L. waren postoperativ auf einem Auge Verschlechterungen des praeoperativen

Befundes festzustellen, die durch Umwachsung des Sehnerven mit Tumorgewebe und deshalb durch die Operation bedingt waren.

operierte Patienten insgesamt	N = 14	
Gesichtsfeldausfall vor Op.	N = 13	92,86 %
postoperativ Besserung	N = 6	46,2 %
postoperativ keine Befundänder.	N = 4	30,7 %
postoperativ Befundverschlechter.	N = 4	30,7 %

Tabl.4 Gesichtsfeldeinschränkung bei den operierten Patienten

6. Auswertung der TRH-Tests

6.1. Der TRH-Test bei Patienten mit nicht behandelten vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren, Gruppe I

Nr. Pat	TSH_0 uE/ml	TSH_{30} uE/ml	T_3 %	T_4 ug/ 100ml
1 D.A.w	1,1	4,95	16	6
2 St.E.w	1,75	12,8	16	6
3 R.H.m	0,96	21,2	17	8
4 L.M.w	3,5	15,6	13	8
5 P.E.w	3,84	13,6	17	10
6 Z.H.w	2,9	20,5	RIA 109	RIA 5,2
7 M.M.w	0,4	9,6	16	8
8 F.M.w	2,1	15,6	15	8
9 B.S.w	0,7	2,5	13	10
Mittel-wert	1,92	12,93		
Standard-abweich.	1,25	6,36		

Tab.5 Der TRH-Test und die peripheren Schilddrüsenhormone bei Patienten der Gruppe I

In der Gruppe I, Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren finden sich normale Mittelwerte der Basalsekretion M=1,92 und nach Stimulation M=12,93. Mit dem Mann-Whitney Test kann weder beim TSH_0 noch beim TSH_{30} ein signifikanter Unterschied zu Normalpersonen festgestellt werden.

Innerhalb der Gruppe zeigen die Werte jedoch eine große Streubreite. Die Standardabweichung des Mittelwertes der Basalsekretion beträgt s=1,25 und der Antwort nach TRH-Stimulation , s=6,36

Bei den TSH-Basalspiegeln wird die große Standardabweichung bedingt durch die Patienten R.H., M.M. und B.S., deren Basalwert deutlich vermindert ist; bei den Werten nach Stimulation durch die Patienten D.A. und B.S., die eine eingeschränkte Stimulierbarkeit aufweisen und durch den Patienten R.H. mit erhöhter Stimulierbarkeit.

Bei drei Patienten, D.A. St.E. und R.H. bestand eine substitutionsbedürftige sekundäre Hypothyreose.

Bei D.A. zeigt sich im TRH-Test ein erniedrigter TSH-Basalwert und eine eingeschränkte Stimulierbarkeit, St.E. hatte im TRH-Test normale Werte und bei R.H. war der TSH-Basalwert vermindert, der Anstieg nach Stimulation jedoch erhöht. Drei Patienten haben normale Werte, sie waren euthyreot; die Patientim L.M., deren Hormonspiegel ebenfalls im Normbereich liegen, hatte eine klin isch hypothyreote Stoffwechsellage. Auffallend sind die verminderten Werte im TRH-Test bei den Patientinnen M.M. und B.S.; bei ihnen waren die Schilddrüsenhormone im Normbereich.

6.2. Der TRH-Test bei Patienten vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms, Gruppe II

A: vor der Operation (Gruppe II A) Tab. 6

Nr. Pat.	TSH_0 uE/ml	TSH_{30} uE/ml	T_3 %	T_4 ug/ 100ml
1 G.A.m	1,2	14,0	17	4
2 F.E.m	4,4	12,8	12	9
3 D.K.m	1,75	8,4	RIA 98	RIA 5,6
4 B.K.w	1,2	4,8	14	6
5 V.G.w	1,6	11,6	14	7
Mittel-wert	2,03	10,32		
Stand.-abw.	1,35	3,72		

B: nach der Operation (Gruppe II B) Tab. 7

1 G.A.m	0,84	0,44	15	4
2 F.E.m	2,7	3,5	12	6
3 D.K.m	0,39	0,6o	RIA 95	RIA 8,2
4 B.K.w	0,7	0,7	RIA 98	RIA 5,9
5 V.G.w	1,23	8,3	13	8
Mittel-wert	1,17	2,71		
Stand.-abw.	0,91	3,37		

Bei der praeoperativen Untersuchung ergeben die Mittelwerte des TSH-Basalspiegels M=2,03 und der Antwort nach TRH-Stimulation, M=10,32 keine signifikanten Unterschiede zur Gruppe I.
Auch hier ergiebt sich im Mann-whitney Test beim TSH_0 und beim TSH_{30} kein signifikanter Unterschied zu Normalpersonen.
Es zeigen sich ebenfalls große Standardabweichungen der Mittelwerte. Die Standardabweichung des Mittelwertes der Basalsekretion beträgt s=1,35 und der Antwort nach Stimulation s=3,72.
Die Basalspiegel sind nur bei zwei Patienten,G.A. und B.K. leicht vermindert, die Stimulierbarkeit ist bei drei Patienten normal, bei D.K. geringgradig, und bei B.K. stärker eingeschränkt.
Klinisch hatten 3 Patienten (G.A., D.K. und B.K.) eine hypothyreote Stoffwechsellage; am stärksten ausgeprägt bei G.A., der einen normalen TRH-Test bei einem verminderten Plasmathyroxinspiegel aufweist. Bei B.K. ist die Stimulierbarkeit deutlich eingeschränkt und der Plasmathyroxinspiegel vermindert, bei D.K. zeigt sich eine geringgradige Einschränkung der Stimulierbarkeit, bei sich im Normbereich bewegenden Schilddrüsenhormonspiegeln.

Bei der postoperativen Untersuchung zeigen sich deutlich verminderte Mittelwerte, sowohl der Basalsekretion, M=1,17 als auch nach Stimulation, M=2,71
Im Vergleich zur praeoperativen Untersuchung zeigt bereits

der Vorzeichentest eine signifikante Verminderung des TSH_0 und besonders des TSH_{30}.

Im einzelnen wird dies besonders deutlich bei den Patienten G.A. und F.E. Bei ihnen bestand vor der Operation ein normaler Anstieg des TSH nach Stimulation, postoperativ zeigte sich bei G.A. ein völliges Fehlen der Stimulierbarkeit und bei F.E. eine deutliche Verminderung.

Auch bei D.K. und B.K. war vor der Operation noch eine Stimulierbarkeit vorhanden, die nach der Operation völlig ausblieb. Bei V.G. zeigte sich postoperativ nur eine geringe Einschränkung der praeoperativ normalen Stimulierbarkeit.

Alle Patienten hatten postoperativ eine hypothyreote Stoffwechsellage.

6.3. Der TRH-Test nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms

Tab. 8 In der Tabelle sind alle Patienten die nach operativer Entfernung eines chromophoben Hypophysenadenoms untersucht wurden zusammengefaßt. (Gruppe III und Gruppe II)

Nr. Pat.	TSH_0 uE/ml	TSH_{30} uE/ml	T_3 %	T_4 ug/ 100ml
1 G.A.m	0,84	0,44	15	4
2 F.E.m	2,7	3,5	12	6
3 D.K.m	0,39	0,60	RIA 95	RIA 8,2
4 B.K.w	0,7	0,7	RIA 98	RIA 5,9
5 V.G.w	1,23	8,3	13	8
6 S.Z.m	0,7	0,7	RIA 95	RIA 6,5
7 Z.M.w	2,16	2,0	RIA 155	RIA 6,9
8 B.A.m	1,28	3,0	17	11
9 L.P.w	0,3	0,3		
10 B.E.w	2,35	2,5	RIA 96	RIA 7,4
11 T.L.w	2,12	3,62	RIA 65	RIA 2,73
12 M.J.m	0,7	0,7	RIA 66	RIA 2,7
13 S.L.w	0,3	0,3	RIA 38	RIA 2,35
14 F.E.w	0,8	5,92	15	6
Mittel-wert	1,18	2,33		
Stand.-abw.	0,82	2,4		

In der Tabelle sind alle Patienten (Gruppe III und II) , die nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersucht wurden zusammengefaßt.
Der Mittelwert des TSH_0 (M=1,18) ist gegenüber der Norm geringgradig vermindert, besonders deitlich zeigt sich aber eine Verminderung des Mittelwertes des TSH_{30} (M=2,33).
Mit dem Mann-Whitney Test läßt sich nachweisen, daß das TSH_{30} gegenüber den nicht operativ behandelten Patienten der Gruppe I und den praeoperativ untersuchten Patienten der Gruppe II signifikant vermindert ist.

Beim TSH_0 läßt sich infolge der großen Streuung dieser Werte kein signifikanter Unterschied feststellen.
Vier Patienten hatten eine normale Basalsekretion bei einer fehlenden oder stark verminderten Stimulierbarkeit,
drei Patienten hatten verminderte Basalwerte und eine eingeschränkte Stimulierbarkeit und bei sieben Patienten fand sich eine deutlich verminderte TSH-Basalsekretion bei einem totalen Ausfall der Stimulierbarkeit.
Alle Patienten hatten eine sekundäre Hypothyreose.
Auffallend sind die bei einigen Patienten anzutreffenden normalen Schilddrüsenwerte. Hier liegt die Vermutung nahe, daß diese Patienten, trotz der vor der Untersuchung abgesetzten Substitutionstherapie selbstständig die Einnahme weiterer Schilddrüsenhormontabletten weiterführten.

Zusammenfassend läßt sich feststellen:
Der TRH-Test zeigt bei nicht operativ behandelten Patienten

mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren und bei Patienten mit chromophoben Hypophysenadenomen gegenüber Normalpersonen keine signifikanten Unterschiede des TSH_0 und des TSH_{30}.

Zwichen den nicht operativ behandelten Patienten und den vor Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchten Patienten, war weder beim TSH_0 noch beim TSH_{30} ein signifikanter Unterschied festzustellen.

Bei den vor und nach Operation untersuchten Patienten bestanden signifikante Unterschiede des TSH_0 und des TSH_{30}. Besonders das TSH_{30} war postoperativ signifikant vermindert. Im Vergleich aller postoperativ untersuchten Patienten mit nicht operativ behandelten Patienten, bzw. praeoperativ untersuchten Patienten, bestand postoperativ eine signifikante Verminderung des TSH_{30}. Beim TSH_0 ergab sich kein signifikanter Unterschied. Dieses Ergebnis darf nicht als Widerspruch zu dem signifikanten Unterschied des TSH_0 bei den vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchten Patienten (Gruppe II) betrachtet werden; durch die ungleiche Größe der Gruppen wird deutlich, daß bei einer größeren Gruppe kein Unterschied über die vermehrten Streuungen der Einzelwerte sichtbar wird.

7. Tabellarische Übersicht der Hormonspiegel, Sellagröße und Befunde der Perimetrie

Tab. 9 Gruppe I , Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren

Nr. Pat. Geb.Dat.	Beginn der Erkrankung Erste Symptome	Zeit der Untersuchung	Perimetr. Ind. 0-4	Rö-Sella fläch. mm^2	LH-RH Test LH_0 ng/ml	LH-RH Test LH_{30} ng/ml	TRH-Test TSH_0 µE/ml	TRH-Test TSH_{30} µE/ml	T_3 %	T_4 µg/100ml
1 D.A. w 27.3.30	Jan. 75 Kopfschmerz Müdigkeit	Mai 1976	0	235	68	102	1,1	4,95	16	6
2 St.E.w 12.2.14	Jan. 75 Kopfschmerz Schwindel Kollapsneig	März 1976	0	190	28	25	1,75	12,8	16	6
3 R.H. m 28.1.24	April 75 Dreh-schwindel	Juni 1975	0	390	Ges.Gonadotrop. 3 ECG Äq.E/Tag		0,96	21,2	17	6
4 L.M. w 14.8.28	1973 Kopfschmerz Schwindel Obstipation	Okt. 1975	2	185	54	773	3,5	15,6	13	8
5 P.E. w 12.2.35	1960 Kopfschmerz Müdigkeit	Sept. 1975	0	85	27	106	3,84	13,6	17	10
6 Z.H. w 6.9.18	1970 Kopfschmerz Schwindel	Mai 1977	0	225	193	529	2,9	20,5	RIA 109	RIA 5,2
7 E.M. w 21.10.30	Nov. 74 Angst Nervosität	April 1975	0	105	79	356	0,4	9,6	16	8
8 F.M. w 14.7.20	Nov. 74 Schwindel Kollapsneig	Feb.. 1975	0	135	87	83	2,1	15,6	15	8
9 B.S. w 26.5.14	Sept. 74 Kopfschmerz	Sept. 1976	0	165	119	548	0,7	2,5	13	10

ACTH – Tagesprofil						Plasma-Cortisol		
8 Uhr pg/ml	12 Uhr pg/ml	16 Uhr pg/ml	20 Uhr pg/ml	24 Uhr pg/ml	Mittelwert pg/ml	8 Uhr µg/100ml	16 Uhr µg/100ml	
77	57,7	46,2	63	28	54,4	4,42		
21,84	15,4	37,8	24,5	7	21,3	9,2	8,2	
1	5,6	1	16,8	1	5,08	6,71	6,71	
38						9,7	8,9	++
66,5	42	14	15,4	80,85	43,75	10,8	5,2	
24,5	15,4	15,4	11,55	4,2	14,21	10,0	4,9	
89,2	24,5	31,5	59,5	21	44,54	5,96		
89,6	84	79,8	24,5	73,15	70,21	11,92	4,0	
12,6	21	50,4	21	10	23,0	14,9		

Tab.10 Gruppe II , vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchte Patienten

A: vor der Operation

Nr. Pat. geb.Dat.	Beginn der Erkrankung Erste Symptome	Zeit der Untersuchung	Perimetr. Ind. C-4	Röntgen Sella fläche mm²	LH-RH Test LH_0 ng/ml	LH-RH Test LH_{30} ng/ml	TRH-Test TSH_0 µE/ml	TRH-Test TSH_{30} µE/ml	T_3 %	T_4 µg/100ml
1 G.A. m 13.6.51	Dez. 73 Augensympt. Müdigkeit	Aug. 1974	2	280	43	43	1,2	14,0	17	4
2 F.E. m 10.2.40	Jan. 74 Augensympt.	Juli 1975	3	475	125	155	4,4	12,8	12	9
3 D.K. m 12.7.21	Juni 76 Potenzstör. Leistungsabnahme	Mai 1976	3	425	Ges.Gonadotrop. 3 HOG Aq.E/Tag		1,75	8,4	RIA 98	RIA 5,6
4 E.K. w 4.6.13	1971 Kopfschmerz	Juli 1976	3	265			1,2	4,8	14	6
5 V.G. w 5.2.43	1960 sek. Amenorrhoe	Febr. 1976	0	190	1	5	1,6	11,6	14	7

B: nach der Operation

	OPERATION Datum Methode Histologie									
1 G.A. m 13.6.51	21.10.74 transfront. chromoph.Ad.	Nov. 1974	1	310	17	25	0,84	0,44	15	4
2 F.E. m 10.2.40	12.8.75 transfront. chromoph.Ad.	Sept. 1975	4	475	4	3	2,7	3,5	12	6
3 D.K. m 12.7.21	13.5.76 transnas. u. transmaxill. chromoph.Ad.	Juni 1976	3	425	19	29	0,39	0,6	RIA 95	RIA 8,2
4 E.K. w 4.6.13	19.7.76 transfront. chromoph.Ad	Febr. 1977	3	265	6	8	0,7	0,7	RIA 98	RIA 5,9
5 V.G. w 5.2.43	12.3.76 transfront. chromoph.Ad.	März 1976	1	190	3	7,5	1,23	8,3	13	8

ACTH – Tagesprofil						Plasma-Cortisol	
8 Uhr pg/ml	12 Uhr pg/ml	16 Uhr pg/ml	20 Uhr pg/ml	24 Uhr pg/ml	Mittelwert pg/ml	8 Uhr µg/100ml	16 Uhr µg/100ml
						4,47	6,71
50,4	59,5	65,45	71,4	112,7	71,89		
24,5							2,5
84,7	70	42	87,5		71,05	10,0	7,45
49,8							

++

						5,96	
3,85	84,7		1,0		29,85	1,0	
35,0							
1,0	3,5	1,0	3,5	1,0	2,0		
24,5						3,73	0,75

Tab. 11 Gruppe III , nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchte Patienten

Nr. Pat. geb.Dat.	OPERATION Datum Methode Histologie	Zeit der Unter-suchung	Peri-metr. Ind. 0-4	Rö-Sella fläch mm^2	LH-RH Test LH_0 mg/ml	LH-RH Test LH_{30} pg/ml	TRH-Test TSH_0 uE/ml	TRH-Test TSH_{30} uE/ml	T_3 %	T_4 ug/ 100ml
1 S.Z. m 10.8.25	10.10.73 transfront. postop.Bestr chromoph.Ad.	Febr. 1977	2	250	20	34	0,7	0,7	RIA 95	RIA 6,5
2 Z.M.w 18.4.32	14.9.66 transfront. chromoph.Ad.	Juni 1977	0	240	Ges.Gonado-trop. 3 HCG	Äq.E/ Tag	2,16	2,0	RIA 155	RIA 6,9
3 E.A. m 5.10.45	22.4.69 transfront. chromoph.Ad.	Febr. 1975	4	335	Ges.Gonado-trop. 3 HCG	Äq.E/ Tag	1,28	3,0	17	11
4 L.F. w 8.12.14	22.11.75 transfront. chromophob. +eosin. Ad.	Dez. 1975	2	225	26	22	0,3	0,3		
5 B.E. w 22.5.30	5.5.76 transfront. postop.Bestr chromoph.Ad.	Aug. 1976	4	340	67	68	2,35	2,5	RIA 96	RIA 7,4
6 T.L. w 30.6.27	12.10.71 transfront. postop.Bestr chromoph.Ad.	Nov. 1976	1	235	3,0	0	2,12	3,62	RIA 65	RIA 2,73
7 K.J. m 13.12.42	29.4.75 transfront. postop.Bestr chromoph.Ad.	April 1977	2	205	1,0	8,0	0,7	0,7	RIA 66	RIA 2,7
8 S.L. w 5.3.33	10.6.70 transfront. postop.Bestr chromoph.Ad.	Sept. 1977	2	400	22	32	0,3	0,3	RIA 38	RIA 2,35
9 F.E. w 24.2.25	6.12.74 transfront. chromoph.Ad.	Dez. 1974	2	235	43	40	0,8	5,92	15	6

ACTH – Tagesprofil						Plasma-Cortisol	
8 Uhr pg/ml	12 Uhr pg/ml	16 Uhr pg/ml	20 Uhr pg/ml	24 Uhr pg/ml	Mittelwert pg/ml	8 Uhr µg/100ml	16 Uhr µg/100ml
23	8,0	8,0	10,0	5,0	10,8	0	
80,5	87,78	126,0	126,0	80,5	100,6	10,4	6,2
						4,47	5,5
						1,49	
4,2	1,0		3,5		2,9	1,8	
31,0	23,0	25,0	48,0	23,0	30,0	1,6	
5,0	12,0	6,0	22,0	15,0	12,0	1,1	
16,8	33,3	29,4	12,6	26,25	23,73	10,1	6,3
105,0				10,4	57,7	6,2	

++

++ Bei einigen Patienten war die Laborbestimmung der adrenocorticotropen Funktion unvollständig. Hier konnten nur die vorhandenen Einzelwerte bei der Funktionsbeurteilung verwendet werden.

7.1. Prozentuale Angabe der endokrinen Funktionsminderung, Sellavergrößerung und Index der Gesichtsfeldausfälle

In den folgenden Tabellen sind die endokrinen Funktionsausfälle und die Sellaflächenvergrößerung, ausgedrückt in Prozent und die Gesichtsfeldausfälle, ausgedrückt in einem Index von 0 - 4 zusammengefaßt.
Bei den Ausfällen der Gonadotropine wurde die prozentuale Verminderung der Sekretion des LH_0 und LH_{30} (LH-RH-Test) oder der Ausschüttung der Gesamtgonatropine im Urin gewertet. Bei den thyreotropen Funktionsausfällen die prozentuale Verminderung der Sekretion des TSH_0 und TSH_{30} (TRH-Test), des T_3 und T_4 und bei den adenocorticotropen Funktionsausfällen die prozentuale Sekretionsverminderung des ACTH und/oder Plasmacortisol. Der prozentuale Gesamtfunktionsausfall ist das arithmetrische Mittel der Einzelfunktionsausfälle.
Die Angabe der Sellavergrößerung wird ausgedrückt als prozentuale Vergrößerung der planimetrierten Sellafläche.
Als Ausdruck des Ausmaßes der Gesichtsfeldeinschränkungen wurde ein Index von 0 - 4 eingeführt.

0 = keine Gesichtsfeldausfälle
1 = einseitiger Gesichtsfeldausfall
2 = beidseitige Quadrantenanopsie oder unvollständige bitemporale Hemianopsie
3 = bitemporale Hemianopsie
4 = bitemporale Hemianopsie und zusätzliche Ausfälle

Tab. 12 Prozentuale Angabe der endokrinen Funktionsminderung, Sellavergrößerung und Index der Gesichtfeldausfälle bei Patienten mit vorwiegend endokrin inaktivem Hypophysentumor, Gruppe I

Nr. Pat.	Funktionsausfall %				planim. Sellafläche mm^2	Sellavergr. %	Perimetrie Ind. 0–4
	Gonadotropine	TSH T_3, T_4	ACTH Pl.Cort.	insgesamt			
1 D.A.w	24,5	24,2	27,9	25,5	210	61,5	0
2 St.E.w	47	3,6	21,8	24,1	190	46,1	0
3 R.H.m	39,8	13,5	40,9	31,4	390	200	0
4 L.M.w	0	0	9	3,0	185	42,3	2
5 P.E.w	28,5	0	4,2	10,9	85	0	0
6 Z.H.w	0	0	24,5	8,2	225	73,1	0
7 M.M.w	0	20,2	25,2	15,1	105	0	0
8 F.M.w	29,3	0	6,7	12,0	135	3,8	0
9 B.S.w	0	32,9	27	20,0	165	26,9	0

Tab. 13 Prozentuale Angabe der endokrinen Funktionsminderung, Sellavergrößerung und Index der Gesichtsfeldausfälle bei vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchten Patienten, Gruppe II

A: vor Operation

Nr. Pat.	Funktionsausfall %				planim. Sellafläche mm^2	Sellavergr. %	Periemetrie Ind. 0-4
	Gonadotropine	TSH T_3, T_4	ACTH Pl.Cort.	insgesamt			
1 G.A.m	39,3	17,0	27,7	28	280	115,4	2
2 F.E.m	11,2	0	0	3,7	475	265,4	3
3 D.K.m	40	4,4	50,5	31,6	425	226,9	3
4 B.K.w	-	23	0	11,5	265	103,8	3
5 V.G.w	97,1	0	0,4	32,5	190	46,1	0

B: nach Operation

1 G.A.m	64,5	46,5	40,4	50,8	310	138,5	1
2 F.E.m	94,3	17,1	30,3	60,4	475	265,4	4
3 D.K.m	69,0	42,4	30,0	47,1	425	226,9	3
4 B.K.w	88,0	37,3	96,0	73,8	265	103,8	3
5 V.G.w	93,1	10,4	66,0	56,5	190	46,1	1

Tab. 14 Prozentuale Angabe der endokrinen Funktionsminderung, Sellavergrößerung und Index der Gesichtsfeldausfälle nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms, Gruppe III und II

Nr. Pat.	Funktionsausfall %				planim. Sellafläche mm^2	Sellavergr. %	Periemetrie Ind. 0-4
	Gonadotropine	TSH T_3, T_4	ACTH Pl.Cort	insgesamt			
1 S.Z.m	66,5	37,3	89,2	64,3	250	92,3	2
2 Z.M.w	40,0	20,1	0	20,1	240	84,6	0
3 B.A.m	40,0	22,6	27,7	30,1	335	157,6	4
4 L.P.w	51,1	89,2	85,1	71,1	225	73,0	2
5 B.E.w	33,0	18,9	88,1	46,7	340	161,5	4
6 T.L.w	95,0	14,1	62,0	57,1	235	80,7	1
7 M.J.m	96,3	51,7	82,5	76,8	205	57,7	2
8 S.L.w	55,3	69,6	17,5	47,5	400	207,7	2
9 F.E.w	40,0	26,5	0	22,2	235	80,7	2
10 G.A.m	64,5	46,5	40,4	50,8	310	138,5	1
11 F.E.m	94,3	17,1	30,3	60,4	475	265,4	4
12 D.K.m	69,0	42,4	30,0	47,1	425	226,9	3
13 B.K.w	88,0	37,3	96,0	73,8	265	103,8	3
14 V.G.w	93,1	10,4	66,0	56,5	190	46,1	1

7.2. Untersuchung der Zusammenhänge zwischen endokriner Funktionsminderung, Zunahme der Sellagröße und Gesichtsfeldausfällen.

Die Frage, ob eine Korrelation zwischen der endokrinen Funktionsminderung und der Größe der Tumorausdehnung in der Sella turcica besteht, wurde mit dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten geprüft. Dabei wurden als Funktionsausfälle die prozentuale Verminderung der endokrinen Gesamtfunktion und als Sellavergrößerung die prozentuale Größenzunahme der planimetrierten Sellafläche zu Grunde gelegt. Dabei konnte keine Korrelation nachgewiesen werden.
Es ergab sich der Rangkorrelationskoeffizient $r_s = 0{,}16$; um bei den 14 hier geprüften Fällen eine Korrelation zu erhalten, hätte der r_s mindestens 0,5436 betragen müssen.
Bei der Frage der Korrelation zwischen den endokrinen Funktionsausfällen und Perimetrie; und zwischen Perimetrie und Sellavergrößerung ist durch die fehlende Verteilung pathologischer perimetrischer Befunde evident, daß auch hier keine Korrelationen bestehen.
Es erweist sich, daß die Zusammenfassung der Auswirkungen eines Hypophysentumors auf diese drei Gebiete in einer Angabe bzw. Index , durch fehlende Korrelation nicht möglich ist.

7.3. Unterschiede der endokrinen Gesamtfunktionsminderung zwischen den einzelnen Gruppen

Mit dem Mann-Whitney-Test wurde geprüft, ob zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede der prozentualen Gesamtfunktionsminderungen bestehen.
Dabei ergab sich:

a) Zwischen den nicht operativ behandelten Patienten mit vorwiegend endokrin inaktivem Hypophysentumor (Gruppe I) und den vor Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchten Patienten (Gruppe II) besteht kein signifikanter Unterschied der prozentualen endokrinen Gesamtfunktionsminderung.

b) Bei den vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersuchten Patienten (Gruppe II) hat sich nach der Operation die endokrine Gesamtfunktionsminderung signifikant vergrößert.

c) Bei den postoperativ untersuchten Patienten (Gruppe III und II B) sind gegenüber den nicht operativ behandelten Patienten mit vorwiegend endokrin inaktivem Hypophysentumor (Gruppe I) und den praeoperativ untersuchten Patienten (Gruppe II A) die endokrinen Gesamtfunktionsminderungen signifikant vergrößert.

7.4. Häufigkeit der einzelnen Funktionsminderungen

Von den nicht operierten Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren (N = 9) hatten 5 eine gonadotrope HVL-Insuffizienz (55,5 %), 5 eine sekundäre Hypothyreose (55,5 %) und 9 eine sekundäre NNR-Insuffizienz (100 %).

Bei den 5 praeoperativ untersuchten Patienten mit chromophobem Hypophysenadenom lagen bei einer Patientin keine Gonadotropinbestimmungen vor, sodaß hier nur von 4 Patienten ausgegangen werden soll. Alle 4 Patienten hatten einen sekundären Hypogonadismus (100 %), 3 eine sekundäre Hypothyreose (75 %) und 3 eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (75 %).

Nicht operierte und praeoperativ untersuchte Pat. N = 13

gonadotrope HVL-Insuffizienz	N = 9	69,2 %
sek. Hypothyreose	N = 8	61,54 %
sek. NNR-Insuffizienz	N = 12	92,3 %

Tab. 15 Häufigkeit der einzelnen Funktionsminderungen bei nicht operierten und praeoperativ untersuchten Patienten.

Von den postoperativ untersuchten Patienten (N = 14) hatten alle eine gonadotrope HVL-Insuffizienz (100 %), alle eine

sekundäre Hypothyreose (100 %) und 12 eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (85,7 %).

Postoperativ untersuchte Patienten N = 14

gonadotrope HVL-Insuffizienz	N = 14	100 %
sek.Hypothyreose	N = 14	100 %
sek.NNR-Insuffizienz	N = 12	85,7 %

Tab. 16 Häufigkeit der einzelnen Funktionsminderungen bei postoperativ untersuchten Patienten.

D. Diskussion

I. Beurteilung der TRH - Tests

Durch die Zusammenhänge, die sich aus dem Regelkreis zwischen TRH und TSH ergeben, müßte angenommen werden, daß bei Patienten mit primärer Hypothyreose die TSH-Serumspiegel erhöht sind, während bei einer hypophysär bedingten sekundären Hypothyreose verminderte oder nicht meßbare TSH Konzentrationen anzutreffen sind.
Von den hier gezeigten Patienten mit vorwiegend endokrin inaktivem Hypophysentumor (Gruppe I u.II , N = 14) fand sich bei 6 euthyreoten Patienten ein normaler TRH-Test. Hier kann davon ausgegangen werden, daß bei vorhandenem Hypophysentumor die thyreotrope Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens noch intakt war, obwohl die gonadotrope und adrenocorticotrope Funktion bereits eingeschränkt war.
Von den verbleibenden 8 Patienten hatten 2 verminderte TSH-Basalspiegel und eine verminderte Stimulierbarkeit, klinisch war die Hypothyreose noch nicht ausgeprägt. Die übrigen 6 Patienten hatten eine sekundäre Hypothyreose; davon war bei 2 Patienten die Basalsekretion vermindert und die Stimulierbarkeit eingeschränkt, bei den restlichen 4 Patienten war bei zwar zumeist verminderter TSH-Basalsekretion, bei einem Patienten nur eine geringe Einschränkung der Stimulierbarkeit festzustellen, 2 Patienten hatten absolut normale Anstiege und bei einem Patienten war der Anstieg sogar erhöht.
Der Befund einer verminderten TSH-Basalsekretion und eines ausbleibenden oder verminderten TSH Anstiegs nach TRH Be-

lastung ist identisch mit Ergebnissen von Fleischer et al. (11) und Karlberg et al. (26).

Fleischer (11) berichtet, daß eine hypophysär bedingte Hypothyreose in jedem Fall mit dem Fehlen oder dem verminderten Anstieg des TSH nach TRH-Belastung einhergeht und umgekehrt, daß normale TSH-Anstiege bei Patienten mit einer sekundären Hypothyreose die hypophysäre Genese dieses Krankheitsbildes ausschließt.

Dem entgegengestzt ist der Befund bei den oben genannten 4 hypothyreoten Patienten mit zum Teil nur gering eingeschränktem, zum Teil normalem und sogar erhöhtem TSH-Anstieg, bei denen die Ursache der sekundären Hypothyreose einer Funktionseinschränkung der Hypophyse zugeschrieben wird.

Ähnliche Fälle mit sekundärer Hypothyreose, bedingt durch eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bei einem Hypophysentumor, mit normalen oder nur gering verminderten TSH-Basalwerten und normaler Stimulierbarkeit durch TRH, wurden auch von Pickard et al. (41), Mc.Laren et al. (31), Patel und Burger (39), Faglia et al. (9) und Schalch et al. (48) beschrieben.

Faglia (9) berichtete von 4 Patienten mit hypophysär bedingter Hypothyreose, die erniedrigte TSH-Basalspiegel hatten und deren TSH-Anstieg ebenfalls erhöht war.

In diesen Befunden, mit erniedrigtem Basal-TSH jedoch deutlich provozierbarer Stimulierbarkeit sieht Fleischer (11) keine Insuffizienz der Hypophyse, sondern eine Läsion des Hypothalamus, da er die Auffassung vertritt, daß bei Stö-

rungen eines endokrinen Organs zunächst die Funktionsreserve ausfällt, bevor es die Fähigkeit verliert, einen normalen Hormonbasalspiegel aufrecht zu halten.
Demgegenüber erklären andere Autoren (9,39,41,48) diese Befunde nicht mit einer Funktionsstörung des Hypothalamus, sondern der Hypophyse. Dabei werden hauptsächlich zwei Hypothesen vertreten:
Erstens, da man bei einer hypophysär bedingten sekundären Hypothyreose eine erhöhte Sekretion von endogenem TRH erwartet, scheint es denkbar, daß dieses TRH den Hypophysenvorderlappen infolge einer tumorbedingten, mechanischen Zirkulationsstörung über die Portalgefäße des Hypophysenstiels nicht mehr erreicht, und daß die basale TSH-Sekretion nicht mehr ausreicht, um eine Euthyreose zu unterhalten. Eine große exogene TRH-Dosis könnte dagegen möglicherweise auf arteriellem Wege noch zum Hypophysenvorderlappen gelangen und so zu einer Steigerung der TSH-Ausschüttung führen (41).
Eine zweite Hypothese geht davon aus, daß in diesen Fällen das TSH zwar seine immunologische Reaktionsfähigkeit behalten hat, jedoch keine biologische Aktivität mehr besitzt. Dies könnte möglicherweise daran liegen, daß der Tumor ein falsches TSH-Molekül produziert (39).

Der bei einer hypothalamischen Läsion zu erwartende Befund einer normalen oder mäßig erhöhten Stimulierbarkeit des TSH durch exogen zugeführtes TRH ist mehrfach beschrieben worden (9, 31, 39, 41).

Dabei waren die TSH-Basalspiegel normal oder vermindert. Patel und Burger (39) berichten jedoch auch über Patienten mit sekundärer Hypothyreose, die bei einer angenommenen hypothalamischen Störung durchschnittlich höhere Basalspiegel hatten; sie weisen darauf hin, daß leicht erhöhte TSH-Basalspiegel bei einer Hypothyreose nicht unbedingt für eine primäre Hypothyreose sprechen muß, es sei denn, es käme nach TRH-Injektion zu einem deutlich übermäßigen TSH-Anstieg.
Als Erklärungsmöglichkeit für den normalen oder mäßig erhöhten TSH-Anstieg nach TRH-Belastung bei Läsionen des Hypothalamus, wird diskutiert (41), daß es bei Fortfall des endogenen TRH zu einem "Aufstau" des TSH im Hypophysenvorderlappen kommt, dessen Freisetzung durch exogen zugeführtes TRH ausgelöst wird.

Die Befunde eines normalen oder erhöhten TSH-Anstiegs bei Patienten mit Hypophysentumor zeigen, wie schwierig die Differentialdiagnose zwischen hypophysärer und hypothalamischer Ursache einer sekundären Hypothyreose sein kann.
Patel und Burger (39) halten den TRH-Test für unbrauchbar, den anatomischen Sitz der Störung bei Patienten mit sekundärer Hypothyreose zu lokalisieren.
Außerdem wird deutlich, daß die alleinige Bewertung der TSH-Spiegel im TRH-Test nicht ausreicht, die thyreote Stoffwechsellage bei Patienten mit einem Hypophysentumor zu beurteilen.

Wesentlich einheitlicher waren die Testergebnisse bei den postoperativ untersuchten Patienten (N = 14). Bis auf 2 zeigte sich bei allen eine fehlende oder deutlich verminderte Stimulierbarkeit. Die Basalwerte waren bei 8 Patienten absolut vermindert, bei 6 lagen sie im Normbereich; bei allen Patienten bestand eine sekundäre Hypothyreose. Auch von anderen Autoren wurde eine postoperativ fehlende oder eingeschränkte Stimulierbarkeit beschrieben (9, 20, 21, 31, 41).

Es ist verständlich, daß nach operativer Entfernung eines Hypophysenadenoms eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz eintritt, die von der Radikalität des Eingriffs abhängt. (56).

Ein Unterschied zwischen nur operativ und operativ plus strahlentherapeutisch behandelten Patienten war im TRH-Test nicht festzustellen.

Unerklärbar bleibt die Tatsache, daß bei einigen Patienten mit erniedrigtem TSH-Basalspiegel und fehlender Stimulierbarkeit normale T_3- und T_4-Werte gefunden wurden. Hier muß der Verdacht entstehen, daß die Patienten, trotz vor dem Test abgesetzter Substitutionstherapie, selbständig die Einnahme von Hormontabletten weiterführten.

II Ermittlung der thyreotropen und adrenocorticotropen Restfunktion

Zur Beurteilung der thyreoten Stoffwechsellage, bzw. thyreotropen Restfunktion der Hypophyse, wurden in dieser Arbeit die Funktionseinschränkungen, ausgedrückt in Prozent, aus den thyreotropen Hormonen und den peripheren Schilddrüsenhormonen ermittelt.

Angesichts der Tatsache, daß bei Patienten mit sekundärer Hypothyreose normale TSH-Werte gefunden wurden, erscheint dieses Verfahren sinnvoll. Das Gleiche geschah zur Beurteilung der adrenocorticotropen Restfunktion.

Bei der Bewertung einzelner ACTH-Bestimmungen oder eines ACTH-Tagesprofils muß man berücksichtigen, daß man infolge der sehr großen Schwankungen des ACTH (28) kein genaues Bild über eine Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens erhält. Staub und Ratcliffe (60) fanden bei Patienten mit einer sekundären NNR-Insuffizienz durch einen Hypophysentumor, ACTH-Spiegel entweder im Normbereich oder auf unmeßbare Werte erniedrigt.

Bei langsam sich entwickelnden, chronischen Veränderungen der ACTH-Sekretion des HVL, wie man sie bei Hypophysentumoren erwarten kann, ist die Bestimmung des Plasmacortisols ein ziemlich genauer Gradmesser des zirkulierenden ACTH; in dieser Situation kann die Messung des Plasmacortisols als menschlicher Bioassay angesehen werden (60).

III Klassifikation der tumorbedingten Auswirkungen

In dieser Arbeit werden die Ausfälle der einzelnen Partialfunktionen in Prozent angegeben. Dabei werden, wie oben mitgeteilt, zur Erfassung der thyreotropen und adrenocorticotropen Funktionsminderung die Hormondefizite des HVL und der peripheren Drüsen in einer Prozentangabe zusammengefaßt. Zur Ermittlung der gonadotropen Funktionsminderung wird die prozentuale Verminderung des LH_0 und des LH_{30}, oder der Gesamtgonadotropine im Urin gewertet.
Aus dem arithmetrischen Mittel der Prozentangaben der Funktionsausfälle der einzelnen Partialfunktionen wird ein durch den Hypophysentumor insgesamt bedingter Hormonausfall ermittelt.Die Größe der tumorbedingten Gesichtsfeldeinschränkung wird in einem Index von 0 - 4 angegeben und das Ausmaß der Sellavergrößerung wird in Prozent der Größenzunahme der planimetrierten Sellafläche ausgedrückt.
Es wurde versucht zu ermitteln, ob die Auswirkungen eines Hypophysentumors auf diese drei Gebiete in einer Angabe bzw. einem Index ausgedrückt werden können.
Dies erwies sich durch die fehlende Korrelation zwischen endokrinem Funktionsausfall und Größenzunahme der Sella turcica und Ausmaß der Gesichtsfeldeinschränkung als undurchführbar.
Von anderen Autoren wird ebenfalls berichtet, daß keine gesetzmäßige Beziehung zwischen Tumorgröße und Lokalisation und Ausmaß der endokrinen Ausfälle besteht (4, 52, 54).

Man muß sich darauf beschränken, die Auswirkungen auf diese drei Gebiete einzeln zu erfassen.
Die prozentuale Darstellung der inkretorischen Funktionsausfälle und Sellaflächenvergrößerung und die klassifikation des perimetrischen Befundes kann aber eine nützliche Methode sein, das Ausmaß und die Progredienz dieser Erkrankung zu protokollieren.

IV Häufigkeit der endokrinen Funktionsausfälle

Bei den nicht operierten und praeoperativ untersuchten Patienten betrug der Anteil der gonadotropen Funktionsminderung 69,2 %, der sekundären Hypothyreose 61,5 % und der sekundären NNR-Insuffizienz 92,3 %.
Die Häufigkeit der gonadotropen Funktionsminderung und der sekundären Hypothyreose deckt sich mit Angaben anderer Autoren (37, 52, 54).
Auffallend ist die große Häufigkeit der sekundären NNR-Insuffizienz. Sie wird dadurch mitbedingt, daß hier 5 Patienten miterfasst wurden, bei denen erst eine subklinische Form der sekundären NNR-Insuffizienz festgestellt wurde, die noch keiner Substitutionstherapie bedufte. Man kann aber davon ausgehen, daß die sekundäre NNR-Insuffizienz häufiger auftritt, als dies in älteren Arbeiten (14, 33, 37) berichtet wird.
Eine Untersuchung (24) an 17 als chromophob klassifizierten Adenomen ergab bei der Bestimmung der 11-OHCS und der 17-Ketosteroide bei Provokationstests durch Insulin, Pyro-

geninjektion und Metopiron eine Häufigkeit von fast 50 %.

Bei den postoperativ untersuchten Patienten war bei allen (100 %) eine gonadotrope Insuffizienz und eine sekundäre Hypothyreose festzustellen; 85,7 % hatten eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz. Wie beim TRH-Test zeigte sich zwischen den postoperativ strahlentherapeutisch nachbehandelten und den nur operativ behandelten Patienten kein Unterschied in der Größe der Funktionsausfälle.
Angaben aus der Literatur zu folge, war postoperativ bei 75 % ein sekundärer Hypogonadismus, bei 65 % eine sekundäre NNR-Insuffizienz und bei 51 % eine sekundäre Hypothyreose festzustellen. Als Kriterien wurden dabei für den sekundären Hypogonadismus Angaben über Libido- und Potenzverlust beim Mann, Amenorrhoe bei den weniger als 45 Jahre alten Frauen und/oder verminderte Gonadotropinausscheidung im Urin gewertet. Für die Diagnose einer sekundären NNR-Insuffizienz waren erniedrigte Plasma- 11-OHCS oder Werte des sog. freien Cortisols oder ein pathologischer Ausfall des ACTH-Belastungstests (22) maßgeblich und eine sekundäre Hypothyreose wurde bei erniedrigtem PBJ-127 Wert und/oder vermindertem sog. freiem T_3-125 (46) diagnostiziert.
Daß bei dem in dieser Arbeit vorgestellten Patientengut eine größere Häufigkeit der endokrinen Insuffizienz anzutreffen ist, mag daran liegen, daß hier Labormethoden mit größerer Treffsicherheit angewandt wurden (41).
Im übrigen muß man auch hier wie bei der Bewertung des postoperativ durchgeführten TRH-Tests berücksichtigen, daß die

Häufigkeit einer postoperativen HVL-Insuffizienz in erster Linie von der Radikalität des chirurgischen Vorgehens bei der Tumorentfernung (56) und einer bereits praeoperativ bestandenen HVL-Insuffizienz abhängt.

V. Unterschiede zwischen den Gruppen

Bei den Patienten, die vor und nach der Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersucht wurden, bestand postoperativ eine signifikant größere endokrine Gesamtfunktionsminderung. Bei der Bestimmung der Gesichtsfeldausfälle zeigte sich postoperativ nur bei einem Patienten eine Besserung, bei zwei Patienten hatte sich der Befund verschlechtert. Bei allen operativ behandelten Patienten insgesamt, ergab sich jedoch bei 46,2 % eine Besserung, während nur bei 30,7 % eine meist nur leichte Befundverschlechterung festzustellen war.

Hinsichtlich der Befunde bei den nicht operativ behandelten Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren der Gruppe I und den praeoperativ untersuchten Patienten der Gruppe II bestanden bei Beurteilung der endokrinen Gesamtfunktionsminderungen keine signifikanten Unterschiede, es wird deutlich, daß erst das Auftreten größerer Gesichtsfeldausfälle die operative Behandlung indizierte.

Bei der Gesamtheit aller postoperativ untersuchten Patienten waren die endokrinen Gesamtfunktionsminderungen gegen-

über den nicht operativ behandelten und praeoperativ untersuchten Patienten signifikant vergrößert.
Die durch einen Hypophysentumor bedingte Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens kann durch die heutigen Untersuchungsmethoden früh erkannt und durch eine entsprechende Substitutionstherapie auf Dauer beherrscht werden.
Wichtig ist eine regelmäßige Kontrolle der endokrinen Funktion und der Gesichtsfeldausfälle.
Erst beim Auftreten eines Chiasmasyndroms ist die operative Behandlung eines endokrin inaktiven Hypophysentumors absolut indiziert (34)

E. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden 23 Patienten vorgestellt, 9 Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren, 5 Patienten, die vor und nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersucht wurden und 9 Patienten die untersucht wurden, nachdem bei ihnen bereits ein chromophobes Hypophysenadenom operativ entfernt wurde.

Die aus den Krankenblättern entnommenen Hormonwerte, der Röntgenbefund der Sella turcica in der seitlichen Röntgenaufnahme des Schädels und der Befund der perimetrischen Gesichtsfeldbestimmung werden ausgewertet.

Es wird eine Klassifikation vorgestellt, in welcher die endokrinen Partialfunktionsminderungen und die endokrine Gesamtfunktionsminderung in einer prozentualen Angabe dargestellt werden, für die Zunahme der Sellagröße im Röntgenbild gilt die prozentuale Vergrößerung der planimetrierten Sellafläche und zur Klassifikation der Gesichtfeldausfälle wird ein Index von 0–4 angewandt.

Durch das Fehlen einer Korrelation zwischen diesen drei Gebieten ist die Zusammenfassung der Auswirkungen eines Hypophysentumors auf diese drei Gebiete in einer Angabe nicht möglich.

Zwischen nicht operativ behandelten Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren und solchen, bei denen nachfolgend ein chromophobes Hypophysenadenom extirpiert wurde, bestand kein signifikanter Unterschied der endokrinen Gesamtfunktionsminderung.

Bei den Patienten, die nach operativer Entfernung eines chromophoben Hypophysenadenoms untersucht wurden, war gegenüber den nicht operativ behandelten- bzw. praeoperativ untersuchten Patienten die endokrine Gesamtfunktionsminderung signifikant vergrößert.

Es wird weiter über die Anwendung und Brauchbarkeit des TRH-Tests bei der Untersuchung der thyreotropen Partialfunktion des HVL bei Hypophysentumoren berichtet. Zwischen Patienten mit vorwiegend endokrin inaktiven Hypophysentumoren und Normalpersonen zeigte sich im TRH-Test kein signifikanter Unterschied.

Bei Patienten mit Hypophysentumoren und sekundärer Hypothyreose fanden sich zum Teil normale TSH Werte, in einem Fall war das TSH nach TRH-Stimulation sogar erhöht.

Bei Patienten, die nach Extirpation eines chromophoben Hypophysenadenoms untersucht wurden, war der TSH-Anstieg gegenüber nicht operativ behandelten Patienten signifikant vermindert.

10. LITERATURVERZEICHNIS

1. Bindeballe W., R.Gutekunst, H.Lahrtz, G.Rabenhorst und K.Schemmel: Diagnostik und Verlaufskontrolle von Schilddrüsenfunktionen mittels des TRH-Tests. Med. Klin. 70, 505-509 (1975)

2. Bingas B. und M.Wolter: Das Kraniopharyngeom. Fortschr. Neurol. Psych. 36, 117-195 (1968)

3. Bleuler M.: Endokrinologische Psychiatrie. G.Thieme Verlag Stuttgart (1954)

4. Bodechtel G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. G.Thieme Verlag Stuttgart, 3.Aufl. (1974)

5. Boler J., F.Enzmann, K.Folkers, C.Y.Bowers and A.V. Schally: The identity of chemical and hormonal properties of TRH and pyroglutamyl-histidyl-proline-amide. Biochem. Biophys. Res. Commun. 37, 705-710 (1969)

6. Bowers C.Y., A.V.Schally, A.Well, G.A.Reynolds and K.Folkers: Chemische und biologische Identität des von Rindern oder Menschen stammenden Thyreotropin freisetzenden Hormons. 6. Int. Thyroid Conference, Wien, Juni 1970

7. Brillmayer H. und F.Marguth: Die Kraniopharyngeome, Klinik und Differentialdiagnose. Dtsch. Z. Nervenheilkunde 176, 427-440 (1957)

8. Deck K.A.: Endokrinologie.
G.Thieme Verlag Stuttgart (1976)

9. Faglia G., C.Beck-Peccoz, C.Ferrari, B.Ambrosi, A. Spada, P.Travaglini and S.Paracchi: Plasma thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with pituitary and hypothalamic disorders.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 595-601 (1973)

10. Fleischer N., R.Burgus, W.Vale, T.Dunn and R.Guillemin: Preliminary observations on the effect of synthetic thyreotropin-releasing factor on plasma thyreotropin levels in man.
J. Clin. Endocr. 31, 109-112 (1970)

11. Fleischer N., A.M.Coscia and M.Lorente: The effect of thyrotropin releasing factor (TRF) on plasma TSH in subjects with pituitary tumors.
in: Gual C. and E.Rosemberg: Hypothalamic Hypophysiopic Hormones.
Amsterdam, Exerpta Medica (1973)

12. Fleischer N.,M.Lorente, J.Hanger-Klevene and M. Calderon: The use of thyreotropin releasing factor as a test of pituitary TSH reserve.
Meeting Endocr. Soc. San Francisco, 1971 Abstr. 53

13. Fleischer N., M.Lorente, J.Kirkland, R.Kirkland, G.Clayton and M.Calderon: Synthetic thyreotropin releasing factor as a test of pituitary thyreotropin reserve.
J.Clin.Endocr. 34, 617-624 (1972)

14. Fischer A.F.: Hypophysenadenome, Psychopathologie und Endokrinologie.
F.Enke Verlag Stuttgart 1963

15. Folkers K., F.Enzmann, J.Boler, C.Bowers and A.V. Schally: Discovery of modification of the synthetic tripeptide-sequence of the thyreotropine-releasing hormone having activity.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 37, 123-126 (1969)

16. Guillemin R., R.Burgus, E.Sakiz et D.N.Ward: Nouvelles données sur la purification de l'hormone hypothalamique TSH-hypophysiotrope TRF.
C.R.Acad.Sci (Paris) 262, 2278-2280 (1966)

17. Guillemin R., E.Yamazaki, D.A.Gard, M.Jutisz and E. Sakiz: In vitro secretion of thyrotropin (TSH), stimulation by a hypothalamic peptide (TRF).
Endocrinology 73, 564-572 (1963)

18. Hall R.: The clinical significance of the TRH.
Symposium VIII
Acta Endocr. Congr. Copenhagen 1971

19. Hall R., J.Amos, R.Garry and R.L.Buxton: Thyroid stimulating hormone response to synthetic thyrotropin releasing hormone in man.
Brit. med. J. II, 274-277 (1970)

20. Hall R., B.J.Ormston, G.M.Besser and R.J.Cryer: The thyreotropin-releasing hormone test in diseases of the pituitary and hypothalamus.
Lancet I, 759-763 (1972)

21. Hajjar R.A., M.S. Anderson and N.A. Samaan: Thyreotropin-releasing hormone as a pituitary function indicator.
Arch. Intern. Med. 132, 836-839 (1973)

22. Hochheuser W., M.Müller-Bardoff, P.C.Scriba und K.Schwarz: Fluorimetrische Bestimmung der 11-Hydroxycorticosteroide im Plasma unter der Therapie mit Corticoiden.
12. Sympos. Dtsch. Ges. f. Endokrinol.
Springer Verlag Heidelberg-Berlin-New York 1967

23. Horster F.A. und W.Wildmeister: Klinische Bedeutung des synthetischen TRH.
Dtsch. med. Wschr. 96, 175-176 (1971)

24. Jenkins J.S. and W.Else: Pituitary-adrenal function tests in patients with untreated pituitary tumors.
Lancet II, 940-943 (1968)

25. Jores A.: Krankheiten der Hypophyse und des Hypophysenzwischenhirns.
Hdb. Inn. Med. VII, 1
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

26. Karlberg B., S.Almqvist and S.Werner: Effects of synthetic pyroglutamyl-histidyl-proline-amide on serum levels of thyrotropin, cortisol, growthhormone, insuline and PBJ in normal subjects and patients with pituitary and thyroid disorders.
Acta Endocrinologica 67, 288-302 (1971)

27. Keidel W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
G. Thieme Verlag Stuttgart 1973

28. Krieger D.T., W.Allen, F.Rizzo and H.P.Krieger: Characterization of the normal temporal pattern of the plasma corticosteroid levels.
J. Clin. Endocr. Metab. 32, 266-284 (1971)

29. Labhard A.: Klinik der inneren Sekretion.
Springer Verlag Berlin - Heidelberg, New York 1971

30. Lawton N.F., S.M.Ellis and S.Sufi: The trijodthyronine an thyroxine response to thyrotropin-releasing-hormone in the assessment of the pituitary-thyroid axis.
Clin. Endocr. 2, 57-62 (1973)

31. Mc Laren E.H., S.Hendricks and B.L.Pimstone: Thyrotropin responses to intravenous thyrotropin-releasing hormone in patients with hypothalamic and pituitary disease.
Clin. Endocrinology 3, 113-122 (1974)

32. Marguth F.: Das hypophysäre Cushing Syndrom.
11. Sympos. Dtsch. Ges. Endokr.
Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1965

33. Marguth F.: Differentialdiagnostik der Geschwülste im Bereich des Türkensattels.
Dtsch. med. Wschr. 89, 1839-1845 (1964)

34. Marguth F. und R.Fahlbusch: Chirurgie der Hypophysentumoren.
in: Kracht J.: Östrogene - Hypophysentumoren
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1969

35. Mühlen von zur A., R.D.Hesch, D.Emrich und W.Creutzfeld: Wirkung von synthetischem "thyreotropin releasing factor" auf Plasmaspiegel von thyreotropem Hormon und Wachstumshormon bei Gesunden, Patienten mit Hyperthyreose und primärer Hypothyreose.
Dtsch. med. Wschr. 52, 2623-2624 (1970)

36. Müller W.: Pathologie der Hypophysentumoren.
in: Kracht J.: Östrogene - Hypophysentumoren
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1969

37. Müller F. und T.Tzornos: Beitrag zur Klinik und Morphologie der Hypophysenadenome.
Dtsch. Z. Nervenheilkunde 191, 97-102 (1967)

38. Odell W.D., J.F.Wilber and W.E.Paul: Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum.
J. Clin. Endocr. 25, 1179-1188 (1965)

39. Patel Y.C. and H.G.Burger: Serum thyrotropin (TSH) in pituitary and/or hypothalamic hypothyroidism: normal or elevated basal levels and paradoxical responses to thyrotropin-releasing hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 190-196 (1973)

40. Pickard C.R., F.Erhardt, J.Grüner, H.G.Heinze, K.Horn und P.C. Scriba: Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei autonomen Adenomen der Schilddrüse.
Dtsch. med. Wschr. 98, 152-157 (1973)

41. Pickard C.R., W. Geiger, R.Fahlbusch und P.C.Scriba: Stimulation der TSH-Sekretion durch TRF-Belastung bei hypothalamischen und hypophysären Krankheitsbildern.
Klin. Wschr. 50, 42-52 (1972)

42. Prange A.J., J.C.Wilson, P.P.Lara, L.B.Alltrop and G.R.Breese: Effects of thyreotropin-releasing hormone in depression.
Lancet 2,2, 999-1002 (1972)

43. Redding T.W. and A.V.Schally: Studies on the inactivation of thyrotropin releasing hormone
Proceedings of the Society for Experimental Biologie and Medicine 131, 415-425 (1969)

44. Retiene K., F.Schulz und A.Müller: Möglichkeiten der Anwendung von Thyreotropin - Releasing Hormon (TRH).
Med. Klin. 68, 1146-1150 (1973)

45. Retiene K., F.Schulz, U.Röthig, V.Kimbel, S.Bangel,P. Althoff, K.M.Bartelt und K.Schöffling:
in: Thyreotropin Releasing Hormon
F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972

46. Richter J., J.Beckebans, K.W.Frey, K.Schwarz und P.C. Scriba: Schilddrüsenfunktion bei sogenannter euthyreoter Struma.
Münch. med. Wschr. 109, 2625-2632 (1967)

47. Saeger W.: Die Hypophysentumoren
G.Fischer Verlag, Stuttgart-New York (1977)

48. Schalch D.S., D.Gonzales-Barcena, A.J.Kastin, A.V. Schally and L.A. Lee: Abnormalities in the release of TSH in response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with disorders of the pituitary, hypothalamus and basal ganglia.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 609-615 (1972)

49. Schally A.V., C.Y.Bowers, T.W.Redding and J.F.Barett: Isolation of thyrotropin releasing factor (TRF) from porcine hypothalamus.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 25, 165-169 (1966)

50. Schally A.V., C.Y.Bowers and T.W.Redding: Purification of thyrotropic hormone-releasing-factor from bovine hypothalamus.
Endocrinology 78, 726-732 (1966)

51. Schally A.V., T.W.Redding, C.Y.Bowers and J.F.Barrett: Isolation and properties of porcine thyrotropin-releasing hormone.
J. Biol. Chem. 244, 4077-4088 (1969)

52. Schlezinger N.S. and R.A.Thompson: Pituatary tumors with central scotomas simulating retrobulbar optic neuritis.
Neurology 17, 782-792 (1967)

53. Schürmann K.: Psychische Veränderungen bei krankhaften Prozessen im Bereich des Chiasma opticum.
Dscht. Z. Nervenheilkunde 165, 35-55 (1951)

54. Schwarz K.: Pathophysiologie und Klinik der Hypophysentumoren.
in: Kracht J.: Östrogene - Hypophysentumoren
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1969

55. Schwarz K. und P.C.Scriba: Endokrin bedingte Encephalopathien.
Referat
Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 72, 238-261 (1966)

56. Sciba P.C.: Postoperative Diagnostik und Substitutionstherapie bei Hypophysentumoren.
in: Kracht J.: Östrogene - Hypophysentumoren
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1969

57. Scriba P.C., K. von Werder und K. Schwarz
in: Siegenthaler W.: Klinische Pathophysiologie
G.Thieme Verlag Stuttgart 1973

58. Siegenthaler W.: Klinische Pathophysiologie
G.Thieme Verlag Stuttgart 1973

59. Solbach H.G., H.Bethe und H.Zimmermann:Funktionsdiagnostik der Hypophysentumoren.
in: Kracht J.: Östrogene - Hypophysentumoren
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1969

60. Staub J.J. und J.G.Ratcliffe: Die ACTH-Bestimmung und ihre klinische Anwendung.
Therapeutische Umschau 29/9, 523-529 (1972)

61. Tönnis W.: Diagnostik der intracraniellen Geschwülste.
Hdb. Neurochirurgie IV/3
Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1962

62. Vosberg H., M.Hrubesch, K.Böckel und H.Wagner: Die Bedeutung der Serum TSH-Bestimmung für die Diagnostik der Schilddrüsenfunktionsstörungen.
Med. Welt 22/ 47, 1881-1883 (1971)

Lebenslauf

Am 18.Oktober 1949 wurde ich, Robert Peters, als Sohn des Kaufmanns Klaus Peters und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Daub in Kaisersesch geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Kaisersesch von 1956 bis 1961 wechselte ich zum Staatlichen Neusprachlichen Gymnasium Mayen, wo ich am 10.6.1969 die Reifeprüfung ablegte.

Am 1. Juli 1969 wurde ich zum Wehrdienst einberufen. Ich verpflichtete mich für zwei Jahre und leistete meinen Dienst als Sanitätssoldat in Koblenz ab.

Durch Verkürzung meiner Dienstzeit durch einen zweimonatigen Sonderurlaub, konnte ich im April 1971 das Studium der Biologie und Chemie an der Universität Saarbrücken aufnehmen.

Im April 1972 begann ich das Medizinstudium an der Universität Hohenheim und konnte durch Anrechnung von einem Semester des Studiums in Saarbrücken, am 3.10.1972 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegen.

Danach wechselte ich zur Universität Tübingen, wo ich am 27.3.1974 die Ärztliche Vorprüfung bestand.

Am 29.8.1975 legte ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab und am 19.4.1977 den Zweiten Abschnitt.

Seit dem 1. Mai 1977 leiste ich das Praktische Jahr im Kreiskrankenhaus Reutlingen ab. Den dritten Teil der ärztlichen Prüfung legte ich am 21.April 1978 ab.